

This Page Is Inserted by IFW Operations
and is not a part of the Official Record

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

**As rescanning documents *will not* correct images,
please do not report the images to the
Image Problem Mailbox.**

(19) 日本国特許庁 (J-P)

(12) 公表特許公報 (A)

(11) 特許出願公表番号

特表平11-503004

(43) 公表日 平成11年(1999) 3月23日

(51) Int.Cl.⁸

識別記号

FI

C12N 15/09

ZNA

C12N 15/00

ZNAA

A61K 38/46

ACD

C07K 14/47

AED

C12N 9/22

C07K 14/47

A61K 37/54

ACD

C12N 9/22

AED

審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全160頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願平8-525819
 (86) (22) 出願日 平成8年(1996) 2月21日
 (85) 翻訳文提出日 平成9年(1997) 8月25日
 (86) 国際出願番号 PCT/US96/02421
 (87) 国際公開番号 WO96/26279
 (87) 国際公開日 平成8年(1996) 8月29日
 (31) 優先権主張番号 PCT/US95/02366
 (32) 優先日 1995年2月24日
 (33) 優先権主張国 ケニア (KE)
 (31) 優先権主張番号 08/540, 527
 (32) 優先日 1995年10月10日
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

(71) 出願人 ジェネンテック インコーポレーテッド
 アメリカ合衆国 カリフォルニア 94080
 -4990 サウス サンフランシスコ ポイ
 ント サン ブルノ ブルヴァード 460
 (72) 発明者 ラザラス, ロバート エー
 アメリカ合衆国 カリフォルニア 94030
 ミルブレイ ヒルクレスト ブルヴァー
 ド 237
 (72) 発明者 シャク, スティーヴン
 アメリカ合衆国 カリフォルニア 94010
 パーリングーム ケンブリッジ ロード
 1133
 (74) 代理人 弁理士 志賀 正武 (外2名)
 最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 ヒトDNアーゼ変異体

(57) 【要約】

本発明は、低下したアクチンに対する結合親和性を有するヒトDNアーゼIのアミノ酸配列変異体に関する。本発明はかかるアクチン耐性変異体をコードし、それにより臨床用途に十分な量のこれらの変異体の生産を可能とする核酸配列を提供する。また、本発明は、医薬組成物およびヒトDNアーゼIのアクチン耐性変異体の治療的使用に関する。

【特許請求の範囲】

1. ヒトDNアーゼIのアクチン-耐性変異体
2. 天然ヒトDNアーゼIの結合親和性よりも少なくとも5倍小さいアクチンに対する結合親和性を有する請求項1記載の変異体。
3. 天然ヒトDNアーゼIのそれよりも少なくとも100倍小さいアクチンに対する結合親和性を有する請求項1記載の変異体。
4. 図1に示した天然ヒトDNアーゼIのアミノ酸配列と少なくとも90%の相同性を有するアミノ酸配列を含む請求項1記載の変異体。
5. 図1に示した天然ヒトDNアーゼIのアミノ酸配列と少なくとも95%の相同性を有するアミノ酸配列を含む請求項1記載の変異体。
6. 図1の配列内の単一位置のみにおいて一のアミノ酸が他のアミノ酸に置換されたことにより図1に示したアミノ酸配列とは異なるアミノ酸配列を有するヒトDNアーゼIのアクチン-耐性変異体。
7. アミノ酸置換が天然ヒトDNアーゼIに存在しないグリコシル化部位を変異体内に生成させる請求項6記載の変異体。
8. アミノ酸置換が図1に示したアミノ酸配列内の以下の位置: His 44、Leu 45、Val 48、Gly 49、Leu 52、Asp 53、Asn 56、His 64、Tyr 65、Val 66、Val 67、Ser 68、Glu 69またはAla 114のうちの1つにおける置換である請求項6記載の変異体。
9. 図1の配列内の2以上の位置において一のアミノ酸が他のアミノ酸に置換されたことにより図1に示したアミノ酸配列とは異なるアミノ酸配列を有するヒトDNアーゼIのアクチン-耐性変異体。
10. アミノ酸置換の少なくとも1つが図1に示したアミノ酸配列内の以下の位置: His 44、Leu 45、Val 48、Gly 49、Leu 52、Asp 53、Asn 56、His 64、Tyr 65、Val 66、Val 67、Ser 68、Glu 69、Ser 94、Tyr 96、またはAla 114のうちの1つにおいてなされた請求項9記載の変異体。
11. アミノ酸置換の少なくとも1つが天然ヒトDNアーゼIに存在しないグ

リコシル化部位を変異体内に生成させる請求項9記載の変異体。

12. ヒトDNアーゼIアクチン-耐性変異体をコードする単離された核酸。

13. 図1に示した天然ヒトDNアーゼのアミノ酸配列内に少なくとも90%の相同性を有するアミノ酸配列をコードするヌクレオチド配列を含む請求項12記載の核酸。

14. 図1に示した天然ヒトDNアーゼのアミノ酸配列内に少なくとも95%の相同性を有するアミノ酸配列をコードするヌクレオチド配列を含む請求項12記載の核酸。

15. 図1の配列内の単一位置のみにおいて一のアミノ酸が他のアミノ酸に置換されたことにより図1に示したアミノ酸配列とは異なるアミノ酸配列をコードするヌクレオチド配列を含む請求項12記載の核酸。

16. 図1の配列内の少なくとも2つの位置において一のアミノ酸が他のアミノ酸に置換されることにより図1に示したアミノ酸配列とは異なるアミノ酸配列をコードするヌクレオチド配列を含む請求項12記載の核酸。

17. 治療上有効量のヒトDNアーゼIのアクチン-耐性変異体を患者に投与することを特徴とする肺の疾患または障害を有する患者を治療する方法。

18. 該疾患または障害が嚢胞性線維症である請求項17記載の方法。

19. 該疾患または障害が慢性気管支炎である請求項17記載の方法。

20. ヒトDNアーゼIのアクチン-耐性変異体および任意に医薬上許容される賦形剤を含んでなる医薬組成物。

21. 該組成物が液状形態である請求項20記載の組成物。

22. 該組成物が粉末形態である請求項21記載の組成物。

【発明の詳細な説明】

ヒトDNアーゼ変異体

発明の分野

本発明は、ヒト・デオキシリボヌクレアーゼI (DNase I)、ポリデオキシリボ核酸を加水分解できるホスホジエステラーゼに関する研究から得られた結果に関する。本発明は、一般に、ヒトDNアーゼIの修飾された(変異体)形態および組換えDNA法によるそれらの調製、それらの利用性がそれにより臨床的に開発できる医薬組成物、およびこれらのDNアーゼI変異体およびその組成物を用いる方法に関する。

発明の背景

DNアーゼIはポリデオキシリボ核酸を加水分解できるホスホジエステラーゼである。DNアーゼIは多くの種から様々の程度に精製されてきた。

ウシDNアーゼIは生化学的に広範囲に研究されてきた。例えば、Moore, The Enzyme (Boyer, P.D.編), 281-296頁, Academic Press, New York (1981)参照。ウシDNアーゼIについての完全なアミノ酸配列は公知であり (Liaoら, J. Biol. Chem., 248:1489-1495(1973); Oefnerら, J. Mol. Biol. 192:605-632(1986); Lahmら, J. Mol. Biol. 221:645-667(1991)、ウシDNアーゼIをコードするDNAはクローン化され発現されている(Worrallら, J. Biol. Chem. 265:21889-21895(1990))。ウシDNアーゼIの構造はX-線結晶学によって決定されている。Suckら, EMBO J. 3:2423-2430(1984); Suckら, Nature 321:670-625(1986); Oefnerら, J. Mol. Biol. 192:605-632(1986))。

ヒトDNアーゼIをコードするDNAは単離され、配列決定され、そのDNAは組換え宿主細胞で発現されており、それにより、商業的に有用な量にてのヒトDNアーゼIの生産を可能する。Shakら, Proc. Nat. Acad. Sci. 87:9188-9192(1990)。

DNアーゼIは多数の公知の用途を有し、治療目的で使用されてきた。その主な治療用途は、肺炎および嚢胞性線維症(CF)のごとき病気において肺分泌

(粘液)の粘弾性を低下させ、それにより気道の清掃を助力することであった。

例えば、Lourencoら, Arch. Intern., Med. 142:2299-2308(1982); Shakら, Proc. nat. Acad. Sci. 87:9188-9192 (1990) ; Hubbardら, New Engl. J. Med. 326:812-815(1992); Fuchsら, New Engl. J. Med. 321: 637-642(1994); Brysonら, Drugs 48:894-906(1994)。また、粘液は慢性気管支炎、喘息性気管支炎、気管支拡張症、気腫、急性および慢性静脈洞炎、および通常の風邪の罹患率に寄与する。

かかる病気を有する個人の肺分泌は複雑な物質であり、それは粘液糖蛋白質、ムコ多糖、プロテアーゼ、アクチンおよびDNAを含む。肺物質における物質のいくつかは、微生物（例えば、シュードモナス(Pseudomonas)、ニューモコッカス(Pneumococcus)、またはスタフィロコッカス(Staphylococcus)菌の株)または他の刺激剤（例えば、タバコの喫煙、花粉）の存在に応答して肺組織に浸潤する白血球（好中球）から放出される。かかる微生物また刺激剤と反応する間に、白血球は変性し、それらの内容物を放出し、それは肺分泌の粘弾性に寄与する。

肺分泌の粘弾性を低下させるDNアーゼIの能力は、好中球によって放出された大量のDNAのその酵素分解に帰せられてきた。Shakら, Proc. Nat. Acad. Sci. 87:9188-9192(1990)); Aitkenら, J. Am. Med. Assoc. 267:1947-1951(1992)。

より最近では、アクチンの離解を含めたDNアーゼIの粘液溶解効果につき種々のメカニズムが提案されている。Vasconcellosら, Science 263:969-971(1994))。アクチンは、真核細胞における最も豊富な蛋白質の1つであり（例えば、アクチンは全白血球蛋白質の約10%よりなる）、広範に研究されてきた。Kabschら, Ann. Rev. Biophys. Biomol. Struct. 21:49-76(1992); Sheterlineら, Proc. Profile 1:1-121(1994)。アクチンは2つの形態、モノマー形態（G-アクチン）、およびG-アクチンモノマーから組み立てられるフィラメント形態（F-アクチン）で存在する。アクチンのポリマーフィラメントは高度に粘弾性であって、肺分泌の粘度にかなり寄与する。Mornetら, Proc. Nat. Acad. Sci. 81:3680-3684(1984); Newmanら, Biochemistry 24:1538-1544(1985); Janmeyら, Biochemistry 27:8218-8226(1988); Vasconcellosら, Science 263:969-971(1994)。

DNアーゼ I はアクチンに結合し(Lazaridesら, Proc. Nat. Acad. Sci. 71:4742-4746(1974); Kabschら, Nature 347:37-44(1990)), アクチンフィラメントを脱重合させること(ならびにG-アクチンのフィラメントへの重合を阻害すること)が知られている(Mannherzら, FEBS Lett. 60:34-38(1975); Hitchcockら, Cell 7:531-542(1976); Pinderら, Biochemistry 21:4886-4890(1982); Weberら, Biochemistry 33:4780-4786(1994))ので、痰および他の肺分泌に対するDNアーゼ I の粘液分解効果は、DNA加水分解よりもむしろアクチン離解(脱重合)によることが提案されている。Vasconcellosら, Science 263: 969-971(1994)。この見解に合致して、アクチンの存在下では、DNアーゼ I のDNA-加水分解活性は阻害されることが知られている。Lazaridesら, Proc. Nat. Acad. Sci. 71:4742-4746(1974); Mannherzら, Eur. J. Biochem. 104:367-379(1980)。また、この見解と一致して、アクチン切断蛋白質(例えば、グルソリン)が嚢胞性線維症痰の粘弾性を低下させるのに効果的であることが報告されている。Vasconcellosら, Science 263:969-971 1994); Stosselら, PCT出願公開W0 94/22465 (1994年10月13日公開)。

本発明は、部分的には、DNアーゼ I の粘液分解活性の生化学的基礎を測定する本発明者らによる研究に基づいている。この研究は、種々のヒトDNアーゼ I 変異体の設計および合成、ならびにDNAを加水分解し、アクチンに結合し、イン・ビトロで痰の粘弾性を低下させるそれらの能力を評価するこれらの変異体のアッセイを含むものであった。本発明者らはヒトDNアーゼ I 変異体のいくつかのクラスを創製した。1のクラスの変異体(アクチン-耐性変異体)はアクチンに結合する能力が低下したが、依然として粘液分解活性を有し、ある場合には、天然ヒトDNアーゼ I と比較して低下した粘液分解活性を有した。これらのアクチン-耐性変異体は天然ヒトDNアーゼ I とほぼ同一のDNA-加水分解活性を有するが、かかる活性はアクチンによる阻害に対して感受性が低かった。第2のクラスの変異体は天然ヒトDNアーゼ I で見い出されているものと同様の親和性でもってアクチンに結合するが、天然ヒトDNアーゼ I と比較して低下した粘液分解活性および低下したDNA-加水分解活性を有した。

これらの結果は、肺分泌の粘弾性を低下させることにおけるヒトDNアーゼ I

の治療効果が、フィラメント状アクチンを脱重合させるその能力よりもむしろその接触DNA-加水分解活性によるものであることを示す。従って、天然ヒトDNアーゼIよりも低い親和性をもってアクチンに結合するが依然としてDNA-加水分解活性を保有するヒトDNアーゼIの変異体は、特に、比較的大量のアクチンよりなる肺分泌を有する患者の治療において有用な治療剤であるはずである。かかる変異体はアクチンに対して低下した親和性を有するので、それらのDNA加水分解活性はアクチンの存在下でより阻害されず、従って、これらの変異体は天然ヒトDNアーゼIと比較して、アクチンの存在下でより大きい粘液分解活性を有する。

従って、本発明の目的は、DNA-加水分解活性を保有するが天然ヒトDNアーゼIよりも低い親和性でもってアクチンに結合するヒトDNアーゼI変異体を提供することにある。

本発明のもう1つの目的は、ヒトDNアーゼIのかかるアクチン-耐性変異体をコードする核酸、かかる核酸よりなる組換えベクター、それらの核酸またはベクターで形質転換された組換え宿主細胞、および組換えDNA技術によってヒトDNA変異体を産生する方法を提供することにある。

また、本発明は、所望により医薬上許容される賦形剤と共に、ヒトDNアーゼIアクチン-耐性変異体よりなる医薬組成物に指向される。

また、本発明は、治療上有効量のDNアーゼIのアクチン-耐性変異体を患者に投与することよりなる、患者においてDNA含有物質の粘弾性または粘性コンシステンシーを低下させる方法に指向される。

本発明は、特に、治療上有効量のDNアーゼIのアクチン-耐性変異体を患者に投与することよりなる、嚢胞性線維症、慢性気管支炎、肺炎、気管支拡張症、気腫、喘息、または全身性エリテマトーデスのごとき病気を有する患者を治療する方法に指向される。

また、本発明は、存在するアクチンの量を測定し、患者がアクチン-耐性DNアーゼI変異体での治療に適する候補であるか否かを決定するための、患者からの粘性物質(痰)のイン・ビトロ診断アッセイにおけるヒトDNアーゼIのアクチン-耐性変異体の使用に指向される。

本発明のこれらおよび他の目的は、明細書を全体として考慮すると、当業者に明らかであろう。

図面の簡単な記載

図1は、ヒト成熟DNアーゼIのアミノ酸配列 (SEQ ID NO: 1) を示す。数字は該配列内のアミノ酸残基の順次の位置を示す。

図2-6は以下の変異体についてのデータを示す:

| | | | |
|-----------|-----------------|---------|-----------------|
| A 1 1 4 C | (SEQ ID NO: 68) | D 5 3 R | (SEQ ID NO: 13) |
| A 1 1 4 E | (SEQ ID NO: 69) | D 5 3 Y | (SEQ ID NO: 14) |
| A 1 1 4 G | (SEQ ID NO: 70) | D 5 8 T | (SEQ ID NO: 80) |
| A 1 1 4 H | (SEQ ID NO: 71) | E 1 3 A | (SEQ ID NO: 2) |
| A 1 1 4 K | (SEQ ID NO: 72) | E 1 3 H | (SEQ ID NO: 3) |
| A 1 1 4 L | (SEQ ID NO: 73) | E 1 3 R | (SEQ ID NO: 4) |
| A 1 1 4 M | (SEQ ID NO: 74) | E 1 3 W | (SEQ ID NO: 5) |
| A 1 1 4 Q | (SEQ ID NO: 75) | E 1 3 Y | (SEQ ID NO: 6) |
| A 1 1 4 R | (SEQ ID NO: 76) | E 6 9 A | (SEQ ID NO: 65) |
| A 1 1 4 W | (SEQ ID NO: 77) | E 6 9 C | (SEQ ID NO: 66) |
| A 1 1 4 Y | (SEQ ID NO: 78) | E 6 9 K | (SEQ ID NO: 21) |
| D 5 3 A | (SEQ ID NO: 11) | E 6 9 M | (SEQ ID NO: 67) |
| D 5 3 C | (SEQ ID NO: 43) | E 6 9 R | (SEQ ID NO: 22) |
| D 5 3 K | (SEQ ID NO: 12) | G 4 9 C | (SEQ ID NO: 35) |
| D 5 3 L | (SEQ ID NO: 44) | G 4 9 I | (SEQ ID NO: 36) |
| D 5 3 M | (SEQ ID NO: 45) | G 4 9 K | (SEQ ID NO: 37) |
| G 4 9 R | (SEQ ID NO: 38) | V 6 7 A | (SEQ ID NO: 18) |
| G 4 9 Y | (SEQ ID NO: 39) | V 6 7 C | (SEQ ID NO: 55) |
| H 4 4 A | (SEQ ID NO: 7) | V 6 7 D | (SEQ ID NO: 56) |
| H 4 4 C | (SEQ ID NO: 28) | V 6 7 E | (SEQ ID NO: 19) |
| H 4 4 D | (SEQ ID NO: 8) | V 6 7 H | (SEQ ID NO: 57) |
| H 4 4 E | (SEQ ID NO: 86) | V 6 7 K | (SEQ ID NO: 20) |

| | | | |
|---------|-----------------|-----------------------------|-----------------|
| H 4 4 N | (SEQ ID NO: 79) | V 6 7 M | (SEQ ID NO: 58) |
| H 4 4 Q | (SEQ ID NO: 29) | V 6 7 P | (SEQ ID NO: 59) |
| H 4 4 W | (SEQ ID NO: 10) | V 6 7 R | (SEQ ID NO: 60) |
| H 4 4 Y | (SEQ ID NO: 9) | V 6 7 S | (SEQ ID NO: 61) |
| L 4 5 C | (SEQ ID NO: 30) | Y 6 5 A | (SEQ ID NO: 15) |
| L 4 5 K | (SEQ ID NO: 31) | Y 6 5 C | (SEQ ID NO: 51) |
| L 4 5 R | (SEQ ID NO: 32) | Y 6 5 E | (SEQ ID NO: 87) |
| L 5 2 C | (SEQ ID NO: 40) | Y 6 5 K | (SEQ ID NO: 52) |
| L 5 2 K | (SEQ ID NO: 41) | Y 6 5 M | (SEQ ID NO: 53) |
| L 5 2 M | (SEQ ID NO: 42) | Y 6 5 P | (SEQ ID NO: 97) |
| L 5 2 N | (SEQ ID NO: 90) | Y 6 5 R | (SEQ ID NO: 16) |
| L 5 2 R | (SEQ ID NO: 91) | Y 6 5 S | (SEQ ID NO: 54) |
| N 5 6 C | (SEQ ID NO: 46) | Y 6 5 W | (SEQ ID NO: 17) |
| N 5 6 C | (SEQ ID NO: 92) | D 5 3 R : E 6 9 R | (SEQ ID NO: 25) |
| N 5 6 F | (SEQ ID NO: 47) | D 5 3 R : H 4 4 A | (SEQ ID NO: 23) |
| N 5 6 F | (SEQ ID NO: 93) | D 5 3 R : Y 6 5 A | (SEQ ID NO: 24) |
| N 5 6 K | (SEQ ID NO: 94) | H 6 4 N : V 6 6 T | (SEQ ID NO: 81) |
| N 5 6 K | (SEQ ID NO: 48) | S 6 8 N : P 7 0 T | (SEQ ID NO: 98) |
| N 5 6 R | (SEQ ID NO: 49) | S 9 4 N : Y 9 6 T | (SEQ ID NO: 85) |
| N 5 6 R | (SEQ ID NO: 95) | V 6 7 N : E 6 9 T | (SEQ ID NO: 84) |
| N 5 6 W | (SEQ ID NO: 50) | Y 6 5 N : V 6 7 T | (SEQ ID NO: 82) |
| N 5 6 W | (SEQ ID NO: 96) | D 5 3 N : Y 6 5 A : E 6 9 R | (SEQ ID NO: 88) |
| S 6 8 K | (SEQ ID NO: 62) | | |
| S 6 8 M | (SEQ ID NO: 63) | H 4 4 A : D 5 3 R : Y 6 5 A | (SEQ ID NO: 26) |
| S 6 8 R | (SEQ ID NO: 64) | | |
| V 4 8 C | (SEQ ID NO: 33) | H 4 4 A : Y 6 5 A : E 6 9 R | (SEQ ID NO: 27) |
| V 4 8 K | (SEQ ID NO: 34) | | |
| V 4 8 R | (SEQ ID NO: 89) | | |
| V 6 6 N | (SEQ ID NO: 83) | | |

図2A-Dは、天然ヒトDNアーゼIおよび変異体の相対的比活性を示す。誤差棒は標準偏差 (n-重率)。Pulmozyme[®] ヒトDNアーゼI (Genentech, Inc., South San Francisco, カリフォルニア州, 米国) の相対的比活性は1。

0と定義される。天然ヒトDNアーゼIの相対的比活性は、DNA-加水分解活性を低下されたヒトDNアーゼIの脱アミド化形態のPulmozyme[®]の発生によるPulmozyme[®]のそれよりも大きい(Frenzら、1993年12月23日に公開されたPCT特許出願W093/25670)。

図3は、光吸収増加アッセイで測定したごとく、アクチンの存在下におけるヒトDNアーゼI活性のDNA-加水分解活性およびヒトDNアーゼIの単一残基変異体を示す。「パーセント活性」は実施例3に記載したごとくに計算したDNアーゼI(天然または変異体)のパーセントDNA-加水分解活性であり；アクチンの不存在下におけるDNアーゼIのDNA-加水分解活性が100パーセント活性であると定義される。誤差棒は標準偏差を表す。

図4は、光吸収増加アッセイまたはメチルグリーンアッセイで測定した、アクチン存在下における天然ヒトDNアーゼIおよびヒトDNアーゼの複数残基変異体のDNA-加水分解活性を示す。「パーセント活性」は実施例3に記載したごとくに計算したDNアーゼI(天然または変異体)のパーセントDNA-加水分解活性であり；アクチンの不存在下におけるDNアーゼIのDNA-加水分解活性が100パーセント活性と定義される。誤差棒は標準偏差を表す。

図5A-Dは、(実施例3に記載した)アクチン結合ELISAアッセイで測定したアクチンに対するヒトDNアーゼI変異体の相対的結合親和性を示す。EC₅₀値は該アッセイにおいて最大信号の半分を与えるのに必要なDNアーゼI(天然または変異体)の濃度である。誤差棒は標準偏差を表す。Pulmozyme[®]および天然ヒトDNアーゼIに対するEC₅₀値は、各々、 $6.7 \pm 2.3 \text{ pM}$ ($n=31$) および $8.7 \pm 1.4 \text{ pM}$ ($n=32$) である。図に示される相対的結合親和性は、天然ヒトDNアーゼIにつき測定されたEC₅₀値で除したヒトDNアーゼI変異体につき測定されたEC₅₀値である。アッセイで測定できたものよりもEC₅₀値がより大きい変異体は、ある値よりも大きい(例えば、 >1.0 、 $>$

100 、 >300 、 >2000 、 >20000 、 >35000)比(EC₅₀(DNアーゼI変異体)/EC₅₀(天然DNアーゼI))を有するものとして示される。

図6は、圧縮アッセイによって測定した、囊胞性線維症患者からの痰試料における天然ヒトDNアーゼIおよびヒトDNアーゼIの変異体の粘液溶解活性を示す。誤差棒は平均値の標準偏差を表す。

図7は、実施例3に記載したアクチン結合ELISAアッセイの模式的表示を示す。

詳細な説明

1. 定義

本明細書で用いるごとく、「ヒトDNアーゼI」、「天然ヒトDNアーゼI」、および「野生型DNアーゼI」なる用語は図1に記載したヒト成熟DNアーゼIのアミノ酸配列を有するポリペプチドをいう。

ヒトDNアーゼIの「変異体」または「アミノ酸配列変異体」は天然ヒトDNアーゼIのそれとは異なるアミノ酸配列よりなるポリペプチドである。一般に、変異体は天然ヒトDNアーゼIと少なくとも80%の配列同一性（相同性）、好ましくは少なくとも90%の配列同一性、より好ましくは少なくとも95%の配列同一性、最も好ましくは少なくとも98%の配列同一性を保有する。パーセンテージ配列同一性は、例えば、最大相同性が供されるように配列を並べた後に、Fitchら, *Proc. Nat. Acad. Sci. USA* 80:1382-1386(1983)によってNeedlemanら, *J. Mol. Biol.* 48:443-453(1970)によって記載されたアルゴリズムのバージョン)決定されている。

「ヒトDNアーゼI-耐性変異体」、「アクチン-耐性変異体」、および「ヒトDNアーゼIのアクチン-耐性変異体」なる語は、(1)DNA-加水分解活性および(2)アクチンに対する低下した結合親和性を有する天然ヒトDNアーゼIの変異体をいう。

「DNA-加水分解活性」とは、基質DNAを加水分解（切断）して5'-リン酸化オリゴヌクレオチド末端生成物の生成における天然ヒトDNアーゼIまたはヒトDNアーゼIの変異体の酵素活性をいう。DNA-加水分解活性は分析用

ポリアクリルアミドおよびアガロースゲル電気泳動、光吸収増加アッセイ(Kunitz, *J. Gen. Physiol.*, 33:349-362(1950); Kunitz, *J. Gen. Physiol.* 33:363-37

7(1950)), またはメチルグリーンアッセイ(Kurnick, Arch. Biochem. 29:41-53(1950); Sinicropiら, Anal. Biochem. 222:351-35 (1994))を含めた当該分野で公知のいくつかの異なる方法にうちいずれかによって容易に測定される。

アクチンに対する天然ヒトDNアーゼIまたはヒトDNアーゼIのアクチン耐性変異体の「結合親和性」とは、アクチンに非共有結合により結合するDNアーゼIの能力をいう。結合親和性は、例えば、Mannherzら, Eur. J. Biochem. 104:367-379(1980)に記載されているごとき、当該分野で公知の種々の方法うちいずれかによって測定できる。別法として、異なるDNアーゼ(例えば、天然ヒトDNアーゼIおよびその変異体)の相対的結合親和性は、(実施例3に記載された)ELISAアッセイにおいて固定化アクチンへのDNアーゼの結合を測定することによって、あるいは(やはり実施例3に記載した)アクチンの存在下または不存在下におけるDNアーゼのDNA加水分解活性を比較することによって決定される。実施例に記載した方法は、特に、アクチンに対する低下した結合親和性を有する変異体を迅速に同定するためにヒトDNアーゼIの変異体をスクリーニングするのに便宜である。

「アクチンに対する低下した結合親和性」を有するヒトDNアーゼIアクチン耐性変異体は、匹敵する条件下で測定して、天然ヒトDNアーゼIがアクチンに結合する親和性よりも比較的低いアクチンに対する結合親和性を有するものである。もし実施例3に記載されたアクチン結合ELISAアッセイを用いてアクチンに対するヒトDNアーゼI(天然または変異体)の結合親和性を測定するならば、「アクチンに対する低下した結合親和性」を有するアクチン耐性変異体は天然ヒトDNアーゼIのそれよりも大きい EC_{50} 値を有するものである。そのアッセイにおいて、アクチン耐性変異体は、典型的には、天然ヒトDNアーゼのそれよりも5倍ないし100倍大きい EC_{50} 値を有する;しかし、特に、天然ヒトDNアーゼIアミノ酸配列の複数アミノ酸残基を改変することによって(図5A、5D参照)、天然ヒトDNアーゼIのそれよりも500倍を越えて大きい EC_{50} 値を有するアクチン耐性変異体も容易に産生される。

「粘液溶解活性」とは、例えば、天然ヒトDNアーゼIまたはヒトDNアーゼ

I の変異体で物質を処理した際に観察される、痰または他の生物学的物質の粘弾性（粘度）の低下をいう。粘液溶解活性は、痰圧縮アッセイ(1994年5月11日に公開されたPCT特許出願W094/10567)、トーション振子を用いるアッセイ (Janmey, J. Biochem. Biophys. Methods 22:41-53(1991)、または他のレオロジー的方法を含めた当該分野で知られたいくつかの異なる方法のいずれかによって容易に測定される。

「ポリメラーゼ連鎖反応」または「PCR」は、一般に、例えば、米国特許第4,683,195号に記載されているごとき所望の配列のイン・ビトロでの増幅方法をいう。一般に、PCR方法は、鋳型核酸に優先的にハイブリダイズできるオリゴヌクレオチドを用いるプライマー伸長合成の反復サイクルを含む。

「細胞」、「宿主細胞」、「細胞系」および「細胞培養」は本明細書では相互交換的に使用され、かかる用語は細胞の増殖または培養から得られた子孫を含むと理解されるべきである。「形質転換」および「トランスフェクション」はDNAを細胞に導入するプロセスをいい、相互交換的に使用される。

「作動可能に連結した」とは、配列の通常の機能を行うことができるような相互の配置にて、酵素連結または他の方法によって2以上のDNA配列を共有結合連結することをいう。例えば、プレ配列または分泌リーダー用のDNAは、もしそれがポリペプチドの分泌に関与するプレ蛋白質として発現されればポリペプチドのDNAに作動可能に連結し；プロモーターまたはエンハンサーはもしそれが配列の転写に影響するならば暗号配列に作動可能に連結し；あるいはリボソーム結合部位はもしそれが転写を容易とするように位置しているならば暗号配列に作動可能に連結している。一般に、「作動可能に連結した」とは、連結されるDNA配列が隣接しており、分泌リーダーの場合には、隣接しかつリーディング相にあることをいう。連結は、通常の制限部位における連結によって達成される。かかる部位が存在しない場合は、合成オリゴヌクレオチドアダプターまたはリンカーを、標準的に組換えDNA法と組み合わせて用いる。

ここにアミノ酸は以下のごとく3文字または一文字表示によって確認される。

A s p D アスパラギン酸 I l e I イソロイシン

| | | | | | |
|-----|---|--------|-----|---|----------|
| Thr | T | トレオニン | Leu | L | ロイシン |
| Ser | S | セリン | Tyr | Y | チロシン |
| Glu | E | グルタミン酸 | Phe | F | フェニルアラニン |
| Pro | P | プロリン | His | H | ヒスチジン |
| Gly | G | グリシン | Lys | K | リシン |
| Ala | A | アラニン | Arg | R | アルギニン |
| Cys | C | システイン | Trp | W | トリプトファン |
| Val | V | バリン | Gln | Q | グルタミン |
| Met | M | メチオニン | Asn | N | アスパラギン |

I I. アクチン-耐性変異体の選択

本発明はヒトDNアーゼIのアミノ酸配列変異体の構造、アクチン結合特性、DNA-加水分解活性、および粘液溶解活性の研究に基づいている。本発明のアクチン-耐性変異体はDNA-加水分解活性を有するが、天然ヒトDNアーゼIよりも低い親和性でもってアクチンに結合する。アクチン結合の低下は、好ましくは、例えば、天然ヒトDNアーゼIのGlu13、His44、Leu45、Val48、Gly49、Leu52、Asp53、Asn56、Asp58、His64、Tyr65、Val66、Val67、Ser68、Glu69、Pro70、Ser94、Tyr96およびAla114残基（3文字アミノ酸表示に続く数字は、図1の配列内のアミノ酸残基の特異的位置を示す）を含めた、アクチンの結合に影響するらしい天然ヒトDNアーゼI内のアミノ酸残基においておよび/またはその周辺に突然変異を作成することによって達成される。

ヒトDNアーゼIのアクチン-耐性変異体を作成できる種々の方法がある。本発明の1の具体例において、アクチン-耐性変異体は、アクチン結合に影響する天然ヒトDNアーゼIのアミノ酸残基においてまたはそれに隣接して（すなわち、その約5アミノ酸残基内に）単一または複数のアミノ酸置換、挿入、および/または欠失を導入することによって調製される。かかる突然変異のいくつかの例示的例は以下のものである：D53R、D53K、D53Y、D53Y、D53A、Y65A、Y65E、Y65R、V67E、V67K、E69R、D53R：Y

65A、D53R:E69R、H44A:D53R:Y65A、H44A:Y65A:E69R(図2-6参照)。

本発明のもう1つの具体例において、アクチン耐性変異体は、アクチン結合に影響する天然ヒトDNアーゼIのアミノ酸残基においてまたはそれに隣接して(すなわち、その約5アミノ酸残基内に)新しい糖鎖付加部位を生じさせる突然変異を導入することによって調製される。例えば、部位特異的突然変異を用いて、炭水化物部位のアスパラギン側鎖への酵素付着のための認識配列である、1つのトリペプチド配列、アスパラギン-X-セリンまたはアスパラギン-X-トレオニン(ここに、Xはプロリンを除くいずれかのアミノ酸)を導入する。Creighton, Proteins, 76-78頁(W. H. Freeman, 1984)。得られたN-グリコシル化変異体DNアーゼIおよびアクチンの炭水化物部位の間に起こる立体障害は、天然ヒトDNアーゼIと比較して、アクチン結合およびDNアーゼI DNA-加水分解活性の結果としての阻害を低下させまたは妨げる。新しいグリコシル化部位を導入するためのかかる突然変異のいくつかの例示的例は以下の通りである: H44N、D58S、D58S、V66N、H44N:T46S、H64N:V66S、H64N:V66T、Y65N:V67S、Y65N:V67T、V66N:S68T、V67N:E69S、V67N:E69T、S68N:P70S、S68N:P70T、S94N:Y96S、S94N:Y96T。

所望により、新しいグリコシル化部位を生じさせるためのかかる突然変異と組み合わせ、アクチン耐性変異体で望まれるグリコシル化の程度に応じて、天然ヒトDNアーゼIアミノ酸配列内の18および/または106位において天然に起こるグリコシル化部位を欠失させることもできる。

本発明のさらなる具体例において、部位特異的突然変異誘発を用いて、生物学的にまたは化学的に(後記参照)翻訳後修飾に適したアクチン結合に関与する天然ヒトDNアーゼIのアミノ酸残基においてまたは隣接して(すなわち、その約5アミノ酸残基内に)導入する。Meansら、「蛋白質の化学修飾(Holden-Day, 1971); Glazerら、「蛋白質の化学修飾: 選択された方法および分析手法(Elsevier, 1975); Creighton, Proteins, 70-87(W. H. Freeman, 1984); Lundblad, 「蛋白質修飾のための化学試薬」(CRC Press, 1991)。かかる翻訳後修飾はDNアーゼ

I に立体障害または改変された静電気的特性を導入することができ、これは天然ヒトDNアーゼIと比較して、アクチン結合およびDNA-加水分解活性の結果としての障害を低下させまたは妨げる。例えば、システイン残基をアクチン結合に関与する天然ヒトDNアーゼIの残基においてまたはそれに隣接して導入することができる。システイン残基の遊離チオールはもう1つのかかるDNアーゼI変異体とで分子間ジスルフィド結合を形成してDNアーゼIダイマーを形成でき、あるいは、例えばチオール-特異的アルキル化剤で修飾することができる。かかる突然変異のいくつかの例示的例は以下の通りである：H44C、L45C、V48C、G49C、L52C、D53C、N56C、Y65C、V67C、E69C、A114C。

便宜のために、天然ヒトDNアーゼIのアミノ酸配列における置換、挿入および/または欠失は、通常、例えば、部位特異的突然変異誘発によって、天然ヒトDNアーゼIをコードするDNAに対応するヌクレオチド配列に突然変異を導入することによって作成される。次いで、突然変異DNAの発現の結果、所望の（非天然）アミノ酸配列を有する変異体ヒトDNアーゼIが得られる。

Sambrookら、Molecular Cloning: A Laboratory Manual, 第2版(Cold Spring Harbor Laboratory Press, New York(1989))に開示されているごとき当該分野で公知のいずれの技術を用いて部位特異的突然変異誘発を行うこともできるが、オリゴヌクレオチド-特異的突然変異誘発が本発明のヒトDNアーゼI変異体を調製するための好ましい方法である。当該分野でよく知られているこの方法(Zollerら, Meth. Enz. 100:4668-500(1983); Zollerら, Meth. Enz. 154:329-350(1987); Carter, Meth. Enz. 154:382-403(1987); Kunkelら, Meth. Enzymol. 154:367-382(1987); Horwitzら, Meth. Enz. 185:599-611(1990))は置換変異体を作成するのに特に適しているが、便宜に欠失および挿入変異体を調製するのに使用することもできる。

部位特異的突然変異誘発は、典型的には、一本鎖および二本鎖形態双方で存在するファージベクターを使用する。部位特異的突然変異誘発で有用な典型的ベクターは一本鎖ファージの複製起点を含有するM13ファージおよびプラスミドベクターを含む(Messingら, Meth. Enzymol. 101:20-78(1983); Veriaら, Meth.

Enzymol. 153:3-11(1987); Shortら, Nuc. Acids. Res. 16:7583-7600(1988))。

適当な宿主細胞におけるこれらのベクターの複製の結果、部位特異的突然変異誘発で利用できる一本鎖DNAが合成される。

略言すれば、天然ヒトDNAアーゼI（またはその変異体）をコードするDNAの部位特異的突然変異誘発を行うにおいて、DNAの一本鎖に所望の突然変異をコードするオリゴヌクレオチドをまずハイブリダイズさせることによってDNAを改変する。ハイブリダイゼーションの後、DNAポリメラーゼを用いて、ハイブリダイズしたオリゴヌクレオチドをプライマーとして用い、およびDNAの一本鎖を鋳型として用い、全第2鎖を合成する。かくして、所望の突然変異をコードするオリゴヌクレオチドが得られた二本鎖DNA中に取り込まれる。

ハイブリダイゼーションプローブまたはプライマーとして使用されるオリゴヌクレオチドは、天然に生じるDNAの精製により、あるいはイン・ビトロ合成によるなどしていずれかの適当な方法によって調製できる。例えば、オリゴヌクレオチドは、Narangら, Meth. Enzymol. 68:90-98(1979); Brownら, Meth. enzymol. 68:109-151(1979); Caruthersら, Meth. Enzymol. 154:287-313(1985)によって記載されているごとき、有機化学における種々の技術を用いて容易に合成される。適当なハイブリダイゼーションプローブまたはプライマーに対する一般的なアプローチはよく知られている。Kellerら, DNA Probes, 11-18頁(stockton Press, 1989)。典型的には、ハイブリダイゼーションプローブまたはプライマーは10-25またはそれ以上のヌクレオチドを含有し、所望の突然変異をコードする配列のいずれか側に少なくとも5のヌクレオチドを含んで、オリゴヌクレオチドが一本鎖DNA鋳型分子に対して所望の位置に優先的にハイブリダイズすることを確実とする。

勿論、部位特異的突然変異誘発を用いて多数の置換、挿入または欠失突然変異を出発DNAに導入することができる。突然変異させるべき部位が相互に近くに位置すれば、突然変異は所望の突然変異の全てをコードする単一のオリゴヌクレオチドを用いて同時に導入することができる。しかしながら、もし突然変異されるべき部位が相互にいくらか距離があれば（約10ヌクレオチドを越えて離れていれば）、所望の変化の全てをコードする単一のオリゴヌクレオチドを生じさせ

るのはより困難である。代わりに、2つの別の方法のうち1つを使用することができる。

第1の方法において、各所望の突然変異に対して別のオリゴヌクレオチドを生成させる。次いで、オリゴヌクレオチドを同時に一本鎖鋳型DNAにアニールさせ、鋳型から合成されたDNAの第2鎖は所望のアミノ酸置換の全てをコードするであろう。

別の方法は、所望の変異体を生成させるために2以上のラウンドの突然変異誘発を含む。第1のラウンドは単一の突然変異を導入するものとして記載される。第2のラウンドの突然変異誘発は第1のラウンドで生成した突然変異DNAを鋳型として利用する。かくして、この鋳型は1以上の突然変異を全てに含有する。次いで、さらなる所望のアミノ酸置換をコードするオリゴヌクレオチドをこの鋳型にアニールさせ、DNAの得られた鎖は今や第1および第2ラウンドの突然変異誘発双方からの突然変異をコードする。この得られたDNAは第3ラウンドの突然変異誘発で使用される。

また、PCR突然変異誘発 (Higuchi, PCR Protocols, 177-183頁 (Academic Press, 1990); Valletteら, Nuc. Acids Res. 17: 723-733 (1989)) はヒトDNAアーゼIの変異体を作成するのに適する。略言すれば、少量の鋳型DNAをPCRにおける出発物質として使用する場合、鋳型DNAにおける対応する領域から配列がわずかに異なるプライマーを用いて、プライマーが鋳型と異なる位置のみにおける鋳型配列とは異なる比較的大量の特異的DNA断片を得る。突然変異のプラスミドDNAへの導入には、例えば、プライマーの1つの配列は所望の突然変異を含み、突然変異の位置のプラスミドDNAの1の鎖にハイブリダイズするように設計され；他のプライマーの配列はプラスミドDNAの反対側鎖内のヌクレオチド配列と同一でなければならないが、この配列はプラスミドDNAに沿ってどこに位置させることもできる。しかしながら、第2のプライマーの配列は、結局はプライマーと境界を接するDNAの全増幅領域が容易に配列決定できるように、第1のもののそれから200ヌクレオチド内に位置させるのが好ましい。丁度記載したもののようなプライマー対を用いるPCR増幅の結果、プライマーによって特定される突然変異の位置において異なるDNA断片の集団が得られ、恐ら

<

は他の位置において、鋳型のコピは幾分エラーを生じやすい。Wagnerら, PCR Topics, 69-71頁(Springer-Verlag, 1991)。

もし生成物増幅DNAに対する鋳型の比が極端に低ければ、生成物DNA断片の大部分は所望の突然変異を取り込む。この生成物DNAを用いて、標準的な組換えDNA法を用い、PCR鋳型として働くプラスミド中の対応する領域を置き換える。別々の位置における突然変異は、突然変異体第2プライマーを用いるか、あるいは異なる突然変異体プライマーで第2PCRを行い、2つの得られたPCR断片を同時に3（またはそれ以上）部分連結でプラスミド断片に連結することによって同時に導入できる。

変異体、カセット突然変異誘発を調製するためのもう1つの方法は、Wellsら, Gene 34:315-323(1985)によって記載されている技術に基づく。出発物質は突然変異させるべきDNA配列よりなるプラスミド（または他のベクター）である。突然変異させるべき出発DNAにおけるコドン进行を同定する。同定された突然変異部位の各側に唯一の制限エンドヌクレアーゼ部位がなければならない。もしかかる制限部位が存在しなければ、前記したオリゴヌクレオチド-媒介突然変異誘発法を用いてそれらをDNAの適当な位置に導入してそれらを生成させることができる。プラスミドDNAをこれらの部位で切断してそれを線状化する。制限部位の間のDNAの配列をコードするが所望の突然変異を含有する二本鎖オリゴヌクレオチドを標準的な手法を用いて合成し、ここに、オリゴヌクレオチドの2つの鎖は別々に合成し、次いで、標準的な技術を用いて一緒にハイブリダイズさせる。この二本鎖オリゴヌクレオチドをカセットという。このカセットは、それをプラスミドに直接連結できるように線状化プラスミドの末端に適合する5'および3'末端を有するように設計する。得られたプラスミドは突然変異したDNA配列を含有する。

DNAにおける突然変異の存在は、制限マッピングおよび/またはDNA配列決定を含めた当該分野でよく知られた方法によって測定される。DNA配列決定についての好ましい方法はSangerら, Proc. Nat. Acad. Sci. USA 72:3918-3921

(1979)のジデオキシ鎖停止法である。

ヒトDNアーゼI変異体をコードするDNAを、さらなるクローニングまたは発現のための複製可能なベクターに挿入する。「ベクター」は宿主細胞内で複製でき、それ自体適合する宿主細胞と組み合わせて2つの機能を行うのに有用であるベクターおよびその他のDNAである(ベクター-宿主系)。1の機能はヒトDNアーゼI変異体をコードする核酸のクローニングを容易とする、すなわち、利用できる量の核酸を生成させるものである。他の機能はヒトDNアーゼI変異体の発現を指示するものである。これらの機能の1つまたは双方は、クローニングまたは発現に用いる特定の宿主細胞においてベクターによってなされる。ベクターはそれらが行う機能に応じて異なる要素を含有する

ヒトDNアーゼI変異体を生成させるには、発現ベクターは、プロモーターに作動可能に連結した前記した変異体をコードするDNAおよびリボソーム結合部位よりなる。次いで、変異体を組換え細胞培養中で直接に、あるいは異種ペプチド、好ましくは異種ポリペプチドおよびヒトDNアーゼI変異体との間の連結において特異的切断部位を有する単一配列または他のポリペプチドとの融合として発現させる。

原核生物(例えば、イー・コリ(E. coli)および他の細菌)は本発明の最初のクローニング工程で好ましい宿主細胞である。それらは、大量のDNAの迅速な産生、部位特異的突然変異誘発で用いる一本鎖DNA鋳型の産生、および生じた変異体のDNA配列決定で特に有用である。また、原核生物宿主細胞をヒトDNアーゼI変異体をコードするDNAの発現で使用することもできる。原核生物細胞で産生されるポリペプチドは典型的にはグリコシル化されていない。

加えて、本発明のヒトDNアーゼI変異体は、真核生物微生物(例えば、酵母)または動物または他の多細胞生物に由来する細胞(チャイニーズハムスター卵巣細胞、および他の哺乳動物細胞)を含めた真核生物宿主細胞で、あるいは生きた動物(例えば、ニワトリ、ヤギ、ヒツジ)で発現させることができる。

クローニングおよび発現方法は当該分野でよく知られている。本発明のヒトDNアーゼI変異体を産生するのに用いるので有用な原核生物および真核生物宿主

細胞、ならびに発現ベクターは、例えば、Shak, PCT特許出願W090/07572(1990年7月12日公開)に開示されているものである。

原核生物細胞または実質的な細胞壁構築を含有する細胞を宿主として用い、DNAでの細胞のトランスフェクションの好ましい方法はCohenら, Proc. Natl. Acad. Sci. 69:2110-2114(1972)によって記載されているカルシウム処理法またはChungら, Nuc. Acids. Res. 16:3580(1988)のポリエチレングリコール法である。酵母を宿主として用いるのならば、トランスフェクションは一般にHinnen, Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 75:1929-1933(1978)によって教示されているごとくポリエチレングリコールを用いて達成される。哺乳動物細胞を宿主細胞として用いるならば、トランスフェクションは一般にリン酸カルシウム沈殿法によって行う。Grahamら, Virology, 52:546(1978), Gormanら, DNA and Protein Eng. tech. 2:3-10(1990)。核注入、エレクトロポレーション、またはプロトプラスト融合のごとき、DNAを原核生物細胞および真核生物細胞にDNAを導入する他の公知の方法も本発明で用いるのに適する。

本発明で特に有用なのは、ヒトDNアーゼI変異体をコードするDNAの哺乳動物細胞において一過性発現を供する発現ベクターである。一般に、一過性発現は、宿主細胞が多コピーの発現ベクターを蓄積し、発現ベクターによってコードされる高レベルの所望のポリペプチドのを合成するように、宿主細胞で効果的に複製できる発現ベクターの使用を含む。適当な発現ベクターおよび宿主細胞よりなる一過性発現系は、クローン化DNAによってコードされるポリペプチドの便宜な陽性同定、ならびに所望の生物学的または生理学的特性につきかかるポリペプチドの迅速なスクリーニングを可能とする。Wongら, Science 228:810-815(1985); Leeら, Proc. Nat. Acad. Sci. USA 82:4360-4364(1985); Yangら, Cell 47:3-10(1986)。かくして、一過性発現系は、天然ヒトDNアーゼIよりも低い親和性をもってアクチンに結合する変異体を同定するためのアッセイならびにDNA加水分解活性を持つ変異体を測定するためのアッセイと組み合わせて、天然ヒトDNアーゼIのアミノ酸配列変異体をコードするDNAを発現させるのに便利に使用される。

ヒトDNアーゼI変異体は、好ましくは、それが発現される宿主細胞から分泌させ、その場合、変異体は宿主細胞が増殖する培養培地から回収される。その場合、無血清培地で細胞を増殖させるのが望ましいであろう。というのは、血清蛋白質および他の血清成分の培地中での不存在は、変異体の精製を容易とするから

である。もしそれが分泌されないならば、ヒトDNアーゼI変異体は宿主細胞の溶解物から回収する。変異体がヒト起源のもの以外の宿主細胞で発現される場合、該変異体はヒト起源の蛋白質は完全に含まない。とにかく、ヒトDNアーゼI変異体の実質的に均質な調製物を得るためには、組換え細胞蛋白質から変異体を精製する必要がある。治療的使用では、精製された変異体は、好ましくは、99%より大きい純度であろう（すなわち、いずれの他の蛋白質も精製された組成物中、1%未満の全蛋白質よりなるであろう）。

一般に、ヒトDNアーゼI変異体の精製は、それが会合するかも知れない汚染物と比較して、変異体の異なる物理化学的特性を利用することによって達成される。例えば、第1工程として、培養培地または宿主細胞溶解物を遠心して、粒状細胞夾雑物を除去する。しかる後、例えば、硫酸アンモニウムもしくはエタノール沈殿、ゲル濾過（分子排除クロマトグラフィー）、イオン交換クロマトグラフィー、疎水性クロマトグラフィー、免疫親和性クロマトグラフィー（例えば、Sephacroseにカップリングさせた抗ヒトDNアーゼI抗体を使用）、テンタクル（tentacle）カチオン交換クロマトグラフィー（Frenzら、PCT特許出願W093/25670、1993年12月23日）、逆相HPLCおよび／またはゲル電気泳動によって、ヒトDNアーゼI変異体を汚染可溶性蛋白質およびポリペプチドから精製する。

勿論、当業者ならば、天然ヒトDNアーゼIで用いる精製法はヒトDNアーゼI変異体を精製するのに有用であって、天然および変異体蛋白質の間の構造的および他の差異を説明するためにはいくからの修飾が必要である。例えば、いくつかの宿主細胞（特に細菌宿主細胞）では、ヒトDNアーゼI変異体は最初に不溶性で会合した形態（当該分野では「屈折体」または「封入体」という）で発現させることができ、この場合、この精製の間にヒトDNアーゼI変異体を可溶化させ、復元させる必要がある。組換え蛋白質屈折体を可溶化させ復元する方法は

当該分野で公知である(例えば、Builderら、米国特許第4,511,502号参照)。

本発明のもう1つの具体例において、ヒトDNアーゼI変異体は直接天然または変異体ヒトDNアーゼI蛋白質において共有結合修飾をなすことによって調製される。かかる修飾を施してアクチン結合または蛋白質のもう1つの特性(例えば、安定性、生物学的半減期、免疫原性)に影響を与え、これは前記したアミノ

酸配列置換、挿入および欠失の代わりにまたはそれに加えてなすことができる。

共有結合修飾は天然または変異体ヒトDNアーゼIの標的化アミノ酸残基を、選択されたアミノ酸側鎖またはN-もしくはC-末端残基と反応できる有機誘導体化剤と反応させることによって導入できる。適当な誘導体化剤および方法は当該分野でよく知られている。

例えば、システニル残基は最も普通にはクロロ酢酸またはクロロアセトアミドのごとき α -ハロアセテート(および対応するアミン)と反応させてカルボキシメチルまたはカルボキシアミドメチル誘導体を得る。また、システニル残基は、プロモトリフルオロアセトン、 α -ブロモ- β -(5-イミドゾイル)プロピオン酸、リン酸クロロアセチル、N-アルキルマレイミド、3-ニトロ-2-ピリジルジスルフィド、メチル2-ピリジルスルフィド、p-クロロメルクリベンゾエート、2-クロロメルクリ-4-ニトロフェノールまたはクロロ-7-ニトロベンゾ-2-オキサ-1,3-ジアゾールとの反応によって誘導体化する。

ヒスチジル残基はpH 5.5-7.0でのジエチルピロカルボネートとの反応によって誘導体化する。何故ならば、この剤はヒスチジル側鎖に比較的特異的だからである。パラ-ブロモフェナシルブロミドも有用である;反応は好ましくはpH 6.0にて0.1Mカコジル酸ナトリウム中で行う。

リシニルおよびアミノ末端残基はコハク酸または他のカルボン酸無水物と反応させる。これらの剤での誘導体化はリシニル残基の電荷を逆にする効果を有する。 α -アミノ含有残基を誘導体化するための他の適当な試薬はメチルピコリンイミデート、ピリドキサルホスフェート、ピリドキサル、クロロボロヒドライド、トリニトロベンゼンスルホン酸、O-メチルイソ尿素、2,4-ペンタンジオン、およびトランスアミナーゼ-触媒のグリオキシレートとの反応のごときイ

ミドエステルを含む。アルギニル残基は1または数種の通常の試薬、とりわけ、フェニルグリオキサール、2, 3-ブタンジオン、1, 2-シクロヘキサジオン、およびニンヒドリンとの反応によって修飾される。アルギニン残基の誘導体化は、グアニジン官能基の高い pK_a のため該反応をアルカリ性条件下で行う必要がある。さらに、これらの試薬はリシンの基ならびにアルギニンのイプシロンアミノ基と反応させることもできる。

カルボキシル側鎖基（アスパルチルまたはグルタミル）は、1-シクロヘキシル-3-(2-モルホリニル-4-エチル)カルボジイミドまたは1-エチル-3-(4-アゾニア-4, 4-ジメチルフェニル)カルボジイミドのごときカルボジイミド($R'-N=C=N-R'$)（式中、 R および R' は異なるアルキル基）との反応によって選択的に修飾される。さらに、アスパルチルおよびグルタミル残基はアンモニウムイオンとの反応によってアスパラギニルおよびグルタミル残基に変換される。

グリコシドの蛋白質のアミノ残基への共有結合カップリングを用いて、特にアクチン結合に関与する残基においてまたはそれに隣接して、炭水化物置換基の数またはプロフィールを修飾しまたは増加させることができる。使用するカップリング様式に応じて、糖を(a)アルギニンおよびヒスチジン、(b)遊離カルボキシル基、(c)システインのそれらのごとき遊離スルノヒドリル基、(d)セ

リン、トレオニン、またはヒドロキシプロリンのそれらのごとき遊離ヒドロキシル基、(e)フェニルアラニン、チロシン、またはトリプトファンのそれらのごとき芳香族残基、または(f)グルタミンのアミド基に結合させることができる。適当な方法は、例えば、PCT特許出願WO 87/05330(1987年9月11日公開)、およびAplinら、CRC Crit. Rev. Biochem., 259-306頁(1981)に記載されている。

ポリエチレングリコール(PEG)またはヒト血清アルブミンのごとき剤のヒトDNアーゼI変異体への共有結合は、他の蛋白質で観察されているごとく、変異体の免疫原性および/または毒性を減じ、および/またはその半減期を延長する。Abuchowskiら、J. Biol. Chem. 252:3582-3586(1977); Poznanskyら、FEBS L

etters 239:18-22(1988); Goodsonら, Biotechnology 8:343-346(1990); Katre, J. Immunol. 144:209-213(1990); Harris, Polyethylene Glycol Chemistry (Plenum Press, 1992)。加えて、アクチン結合に影響するアミノ酸残基におけるまたはそれに隣接して(すなわち、その約5個のアミノ酸残基内においての)これらの剤による天然ヒトDNアーゼIまたはその変異体の修飾の結果、アクチン耐性変異体を得ることができる。

さらなる具体例において、ヒトDNアーゼIアクチン耐性変異体は、DNアーゼI変異体の脱アミドを低下させまたは妨げるために、天然ヒトDNアーゼIアミノ酸配列の74位で起こるAsn残基における突然変異(例えば、N74D、N74KまたはN74S突然変異)を含むことができる。Frenzら, PCT特許出願W093/25670(1993年12月23日公開)。もう1つの例として、ヒトDNアーゼIアクチン耐性変異体は、痰および他の生物学的物質に存在し得るプロテアーゼ(例えば、好中球エステラーゼ)による分解に対する変異体の感受性を低下させるアミノ酸配列突然変異または他の共有結合修飾を含むことができる。

前記したときヒトDNアーゼI変異体のDNA加水分解活性およびアクチン結合親和性は、当該分野で公知であるおよび本明細書に記載したアッセイおよび方法を用いて容易に決定される。(前記定義の)DNA加水分解活性および低下したアクチンに対する結合親和性を有するいずれのかかる変異体も本発明の範囲内にあるアクチン耐性変異体である。

本発明のヒトDNアーゼIアクチン耐性変異体は痰、粘液、または他の分泌のときDNA含有物質の粘弾性を低下させるために用いられる。かかる変異体は、異常粘性または濃厚分泌を有する肺病ならびに感染性肺炎、気管支炎または気管気管支炎、気管支拡張症、嚢胞性線維症、喘息、結核および真菌類感染を含めた急性もしくは慢性の肺病を持つ患者の治療で特に有用である。かかる治療では、アクチン耐性変異体の溶液または微粉碎乾燥調製物を、例えば、エアロゾル処理によって患者の気道(例えば、気管支)または肺に常法により注入する。

また、アクチン耐性変異体は蓄膿症、髄膜炎、膿瘍、腹膜炎、静脈洞炎、耳

炎、歯周炎、心膜炎、脾臓炎、胆石症、心内膜炎および敗血症性関節炎のごとき疾患における膿瘍または重症の狭域感染の付加的治療ならびに皮膚および／または粘膜、外科的負傷、潰瘍性病巣および火傷の感染病巣のごとき種々の炎症および感染病巣の局所治療でも有用である。アクチン-耐性変異体はかかる感染の治療の治療で用いられる抗体の効率を改良できる（例えば、ゲンタマイシン活性は無傷DNAに対する可逆的結合によって顕著に低下する）。

また、天然ヒトDNアーゼIおよびそのアクチン-耐性変異体は全身性エリテマトーデス（SLE）、種々の自己抗体の産生によって特徴付けられる生命を脅かす自己免疫疾患の治療でも有用であり得る。DNAは免疫合併症の主要な抗原

成分である。この場合には、ヒトDNアーゼI（天然または変異体）は、例えば、罹病患者への静脈内、皮下、鞘内、または筋肉内投与によって全身投与できる。

また、天然ヒトDNアーゼIおよびそのアクチン-耐性変異体は、嚢胞性線維症、慢性気管支炎、喘息、肺炎または他の肺病を有する患者、またはその呼吸が通気器または他の機械的デバイスによって助力される患者、または呼吸器系感染の発生の危険がある他の患者、例えば手術後患者で起こり得るとき、呼吸器系感染の新しい発生および／または悪化を防止するのににも有用であり得る。

アクチン-耐性変異体は公知の方法に従って処方して治療上有用な組成物を調製することができる。好ましい治療組成物は緩衝化または非緩衝化水溶液中のアクチン-耐性変異体の溶液、好ましくはpH7の1.0mM塩化カルシウムを含有する150mM塩化ナトリウムのごとき等張塩溶液である。これらの溶液は罹患患者の気道または肺に直接投与するのに有用なジェット噴霧器および超音波噴霧器を含めた商業的に入手可能な噴霧器で用いるのに特に適合する。

もう1つの具体例において、治療組成物は、実質的には同時係属米国特許出願第08/206,020号（1994年3月4日出願）に記載されているアクチン-耐性変異体の溶液のスプレー乾燥によって好ましくは調製されたアクチン-耐性変異体の乾燥粉末よりなる。

さらなる具体例において、治療組成物はヒトDNアーゼIのアクチン-耐性変

異体を活性に産生する細胞よりなる。かかる細胞は患者の組織に直接導入することができるか、あるいは多孔性膜内にカプセル化でき、次いで、これを患者に移植することができ、いずれの場合においても、増大した濃度のDNA-加水分解活性が必要な患者の体内の領域へのアクチン-耐性変異体の送達を提供する。例えば、ヒトDNアーゼIのアクチン-耐性変異体をコードするDNAで患者自身の細胞がイン・ビボまたはエクス・ビボにて形質転換され得、従って、患者内で直接DNアーゼIを産生させるのに使用される。

治療上有効量のアクチン-耐性ヒトDNアーゼI変異体は、例えば、処理すべき物質中のDNAおよびアクチンの量、治療対象、投与経路、および患者の状態に依存するであろう。従って、治療者が用量を力価測定し、最適治療効果を得るのに必要な投与経路を修飾することが必要であろう。天然ヒトDNアーゼIに対

するアクチンの存在下におけるアクチンに対するその低下した結合親和性およびその結果増大したDNA-加水分解活性に鑑みると、治療効果を達成するのに要するアクチン-耐性変異体の量は、同一条件下で同一効果を達成するのに必要な天然ヒトDNアーゼIの量よりも低いであろう。一般に、アクチン耐性変異体の治療上有効量は、本明細書に記載した医薬組成物内にて投与される、患者の体重1kg当たり約0.1 μ gないし約5mgの変異体の投与量であろう。

アクチン-耐性DNアーゼI変異体は、所望により、抗生物質、気管支拡張剤、抗炎症剤、粘液溶解剤（例えば、n-アセチルシステイン）、アクチン結合またはアクチン切断蛋白質（例えば、ゲルソリン；Matsudariaら、Cell 54:139-140(1988)；Stosselら、PCT特許出願W094/22465(1994年10月13日公開)、プロテアーゼ阻害剤、または遺伝子治療製品（例えば、嚢胞性線維症経膜コンダクタンス調節剤（CFTR）遺伝子、Riordanら、Science 245:1066-1073(1989)）のごとき、前記リストの疾患を治療するのに用いる1以上の他の薬理剤と組み合わせるかまたはそれと共に投与することもできる。

以下の実施例は例示のためのみに供し、断じて本発明を限定する意図のものではない。本明細書で引用した全ての特許および文献は明示的に本明細書の一部とみなす。

実施例 1

ヒトDNアーゼ I の突然変異誘発

Chungら (Nuc. Acids Res. 16:3580(1988))の方法を用いて、イー・コリ (E. coli) 株 C J 2 3 6 (BioRad Laboratories, リッチモンド, カリフォルニア州米国) をプラスミド p R K. DNアーゼ 3. で形質転換した。本発明を作成するのに用いたプラスミド p R K. DNアーゼ 3. は、ヒトDNアーゼ I をコードする核酸配列が図 1 に示したものである以外は P C T 特許出願 W O 9 0 / 0 7 5 7 2 (1 9 9 0 年 7 月 1 2 日 公 開) に 記 載 さ れ た 通 り で あ る 。 形 質 転 換 細 胞 を 5 0 μ g / m l カルベニシリンを含有する L B 寒天プレート上に置き、37℃で一晩増殖させた。50 μ g / m l カルベニシリンおよび 1 0 μ l V C S M 1 3 ヘルパーファージ

(Stratagene, La Jolla, カリフォルニア州米国) を含有する 2 Y T プロス (5 m l) を寒天プレートからの個々のコロニーで接種し、攪拌しつつ 37℃で一晩増殖させた。一本鎖DNAをこの培養から単離し、引き続いての突然変異誘発用の鋳型として用いた。

部位特異的突然変異誘発はKunkelら (Meth. Enzymol. 154:367-382(1987))の方法に従って合成オリゴヌクレオチドを用いて達成された。突然変異原オリゴヌクレオチドは誤対合コドンの 5' 側の 9 または 1 2 の正確な塩基対合および誤対合コドンの 3' 側の 9 つの正確な塩基対合を有する 2 1 - 量体または 2 4 - 量体であった。突然変異誘発に続き、個々のクローンからの一本鎖DNAをジデオキシ配列決定 (Sangerら, Proc. Nat. Acad. Sci. USA 74:5463-5467(1977)) に付した。次いで、変異体ヌクレオチド配列を有するDNAを前記したごとくにイー・コリ株 X L 1 B l u e M R F' (Stratagene) に形質転換した。平板培養および前記単一コロニー単離の後、個々のコロニーを用いて 5 0 μ g / m l カルベニシリンを含有する 0.5 リットル L B プロスを接種した。攪拌しつつの 37℃における一晩の増殖に続き、細胞を遠心によって収穫し、Q i a g e n チップ - 5 0 0 カラム (Qiagen Inc., Chatsworth, カリフォルニア州米国) を用いて変異体DNA (発現ベクター中) を精製した。

図2-6は作成された異なるヒトDNアーゼI変異体を示す。図においておよび明細書を通じて、DNアーゼIに存在するアミノ酸置換突然変異の表示は最初のアルファベット文字、数および第2のアルファベット文字により省略する。最初のアルファベット文字は天然(野生型)ヒト成熟DNアーゼIにおけるアミノ酸残基の1文字省略であり、数字は天然ヒト成熟DNアーゼIにおけるその残基の位置を示し(図1に示すナンバリング)、および第2のアルファベット文字は変異体DNアーゼIにおけるその位置におけるアミノ酸残基の1文字省略である。例えば、D53R突然変異を有するDNアーゼI変異体において、天然ヒト成熟DNアーゼIにおける53位のアスパラギン酸(D)残基はアスパラギン(R)残基によって置き換えられている。単一変異体における複数突然変異は同様に表示され、変異体に存在する異なる突然変異の各々をコロン(:)で離す。例えば、表示D53R:Y65Aは変異体がD53R突然変異およびY65A突然変異を

有することを示す。

実施例2

ヒトDNアーゼ変異体の発現

ヒト胚性腎臓293細胞(ATCC CRL 1573, American Type Culture Collection, Rockville, メリーランド州米国)を、150mmプラスチック製ペトリ皿を含有する血清中で増殖させた。リン酸カルシウム法(Gormanら, DNA and Protein Eng. Tech. 2:3-10(1990))を用い、対数相細胞を22.5 μ gの精製変異体DNA(前記のごとく調製)および17 μ gアデノウイルスDNAで一過的に共トランスフェクトした。トランスフェクション16時間後に、細胞を15mlのリン酸緩衝化生理食塩水で洗浄し、培地を無血清培地に変えた。1回目は無血清培地変更から24時間または72時間後に、最後は96時間後に細胞培養培地の2回の収穫を各プレートから採った。DNアーゼI変異体を含有する合計ほぼ50mlの細胞培養上清をこのようにして得た。各プレートから収集した培養上清のプールを、Centriprep10濃縮器で5ないし50倍濃縮し、濃縮物をアッセイして、DNアーゼI変異体の種々の生化学的および生物学的活性を測定

した。

2.9.3細胞をプラスミドpRK.DNアーゼ.3.で一過的にトランスフェクトした以外は前記したのと同じの手法によって、天然ヒトDNアーゼを含有する濃縮物を調製した。

実施例 3

ヒトDNアーゼI変異体の生化学的および生物学的活性

1. 相対的特異的活性

DNアーゼI変異体の相対的特異的活性は2つの異なるアッセイにおいて変異体の活性を天然ヒトDNアーゼIのそれと比較することによって評価した。特に、変異体の相対的特異的活性はメチルグリーン活性で測定した変異体の濃度($\mu\text{g}/\text{ml}$)

lで表す)(Sinicropiら, Anal. Biochem. 222:351--358(1994); Kurnick, Arch. Biochem. 29:41-53(1950))をDNアーゼI ELISAアッセイ(後記)で測定した変異体($\mu\text{g}/\text{ml}$)の濃度で割ったものと定義される。メチルグリーン活性アッセイおよびDNアーゼI ELISAアッセイ双方において、Pulmozyme[®]ヒトDNアーゼIを用いて標準曲線を決定した。天然ヒトDNアーゼIおよび変異体の相対的特異的活性を図2A-Dに示す。

メチルグリーン活性アッセイ(Sinicropiら, Anal. Biochem. 222:351-358(1994); Kurnick, Arch. Biochem. 29:41-53(1950))はメチルグリーン色素を利用し、これはDNAにおいてほぼ10塩基毎にインターカレートし、その結果緑色の基質が得られる。DNAがDNアーゼIによって切断されるので、メチルグリーン色素は放出され、無色形態まで酸化される。かくして、緑色の喪失はアッセイ試料に添加されたDNアーゼIの量に比例する。次いで、アッセイで存在するDNアーゼIの量は既知量のDNアーゼIをアッセイすることによって調製された標準曲線との比較によって定量される。

DNアーゼI ELISAアッセイはマイクロタイタープレートをやぎ抗-DNアーゼIポリクローナル抗体で被覆し、アッセイすべき試料を添加し、ホースラディッシュペルオキシダーゼ(HRP)にコンジュゲートされたウサギ抗-D

NアーゼIポリクローナル抗体とのいずれの得られた結合DNアーゼIも検出することを含む。HRP基質および色発色剤を添加すると、色発生は試料に存在するDNアーゼIの量に比例する。次いで、既知量のDNアーゼIをアッセイすることによって調製された標準曲線との比較によって、アッセイに存在するDNアーゼIの量を定量する。

両アッセイにおいて、試料の複数希釈をアッセイし、標準曲線の中央範囲に入る値を平均し、標準偏差を計算した。

また、DNアーゼI ELISAによって測定したDNアーゼI濃度を用いて、DNアーゼI変異体を特徴付けた他のアッセイ（例えば、後記するアクチンによる阻害のアッセイ）においてDNアーゼI濃度を標準化した。

II. DNアーゼI加水分解活性のアクチン阻害

G-アクチン(Kabshら, *Ann. Rev. Biophys. Biomol. Struct.* 21: 49-76(1992))は、アクチン（商業的に入手した(Sigma, セントルイス, ミズリー州米国)あるいはPardeeら, *Meth. enzymol.* 85:164-181(1982)の方法によって調製)の1 mg/ml溶液を4℃にて5 mM HEPES, pH 7.2、0.2 mM CaCl_2 、0.5 mM ATP、0.5 mM β -メルカプトエタノールに対して一晚透析することによって調製した。13,000×gにおける5分間の遠心の後、290 nmにおける吸光度を測定することによってG-アクチンの量を定量し、1 mg/ml溶液は0.66 ODの吸光度を有する。完全ではないが実質的に(>50%阻害)に天然ヒトDNアーゼIのDNA-加水分解活性を阻害するのに要するG-アクチン調製の量を各アッセイで用いた同一条件下での予備実験で測定した。

アクチン阻害に対する感度は、2つの異なるアッセイ、前記したメチルグリーンアッセイおよびDNAの変性および脱重合に際しての260 nmにおける吸光度の増加に基づく光吸収増加アッセイ(Kunitz, *J. Gen. Physiol.* 33:349-362(1950); Kunitz, *J. Gen. Physiol.* 33:363-377(1950))いずれかにおいて、アクチンの存在下および不存在下で変異体のDNA-加水分解活性を測定することによって評価した。これらのアッセイにおいて選択されたパーセント阻害を図3お

よび4に示す。

光吸収増加アッセイにおいて、合計アッセイ容量1.0 ml中の40 μ g DN Aを含有するキュベットに添加する前に、濃縮された培養上清（前記したように調製、DNアーゼI変異体を含有）を、緩衝液A（25 mM HEPES、pH 7.5 CaCl₂、4 mM MgCl₂、4 mM MgCl₂、0.1% BSA）中の2-ないし3-倍モル過剰のアクチンと共にまたはそれを添加せずに室温にて1時間インキュベートした。アッセイにおけるDNアーゼI変異体の最終濃度はDNアーゼI ELISAによって測定して、ほぼ26 nMであった。アクチンの存在下および不存在下におけるDNアーゼI変異体によるDNA加水分解の速度を測定した。図3および4に示すパーセント活性は、アクチンの不存在下におけるDNA加水分解活性に対するアクチンの存在下におけるヒトDNアーゼI（天然または変異体）のDNA加水分解活性の比を決定し、100を乗じることによって計算した。

メチルグリーンアッセイにおいて、（前記したごとく調製し、DNアーゼI変異体を含有する）濃縮された培養上清を緩衝液B（25 mM HEPES、pH 7.5、4 mM CaCl₂、4 mM MgCl₂、0.1% BSA、0.01% チメロソール、および0.05% Tween 20）中の1000-倍モル過剰のアクチンと共にまたはそれを添加せずに37℃で16時間インキュベートした。各場合における活性酵素の濃度は、PulmozymeRの標準曲線との比較によって評価した。変異体の「パーセント活性」残存とは、アクチンの不存在下における活性に対するアクチンの存在下における活性の比を100倍したものをいう。

図3および4に示されるように、天然ヒトDNアーゼのDNA加水分解活性はアクチンの存在下で実質的に低下する。比較することにより、天然ヒトDNアーゼの種々の単一および複数残基変異体は、天然ヒトDNアーゼよりもアクチンの存在下におけるより高いDNA加水分解活性を有することによって示されるごとく、アクチンの阻害に対して比較的耐性である。

III. アクチン結合ELISA

マイクロタイターをベースとするアッセイを開発して、アクチンを固定化する

天然ヒトDNアーゼIおよびDNアーゼI変異体の結合を測定した。まず、Maxi Sorpプレート(Nunc., Inc., Naperville, イリノイ州, 米国)のウェルを、25 mM HEPES、4 mM MgCl₂、4 mM CaCl₂、pH 7.2中10 μ g/mlの濃度にて、ヒトGCグロブリン(Calbiochem., La Jolla, カリフォルニア州, 米国)、アクチン結合蛋白質(Goldschmidt-Clermontら, Biochem. J. 228:471-477(1985), McLeodら, J. Biol. Chem. 264:1260-1267(1989), Houmeidaら, Eur. J. Biochem. 203:499-503(1992))ウェル当たり100 μ lで4℃にて16-24時間被覆した。GCグロブリンを捨てた後、ウェル当たり200 μ lの緩衝液C(緩衝液Cは0.5 mMアデノシン三リン酸を添加した前記緩衝液Bに同じ; 緩衝液Cは特に断りのない限りすべての引き続いての工程でアッセイ希釈剤として使用した)を添加し、室温で1-2時間振盪器上でプレートをインキュベートすることによって過剰の反応性部位をブロックした。続いて行った各インキュベーション工程はMini Orbital Shaker(Bello Biotechnology, Vineland, ニ

ュージャージー州, 米国)上にて室温で1時間行い; 各工程の間に、プレートを空にし、Microwasher IIプレート洗浄器(Skatron A/S, Norway)にて、0.05% Tween 20を含有するリン酸緩衝液生理食塩水で6回洗浄した。次に、前記したごとく調製したG-アクチンを緩衝液C中、50 μ g/mlまで希釈し、100 μ lを各ウェルに添加した; プレートをインキュベートし、洗浄し、Pulmozyme[®]の種々の希釈および天然ヒトDNアーゼIまたはその変異体を含有する細胞培養培地をウェルに添加し、プレートをインキュベートし、洗浄した。最後に、抗ヒトDNアーゼIウサギポリクローナル抗体-ホースラディッシュペルオキシダーゼコンジュゲート(オリジナルのストック濃度は465 μ g/mlであった)の1/25,000希釈の100 μ lを各ウェルに添加した。インキュベーションおよび洗浄の後、ウェル当たり100 μ lの色発色試薬(Sigma Fast 製造業者の推奨に従って可溶化させた。フェニレンジアミンおよび尿素/H₂O, 錠剤)の添加によって色発色を開始させ、ウェル当たり100 μ lの4.5 N H₂SO₄の添加によって停止させた。492 nmにおける吸光度を記録し、元来ウェルに

添加したDNアーゼIの濃度に対してプロットした。天然ヒトDNアーゼIおよびアクチンに結合した変異体につきS字状曲線が得られた；これらの曲線は、非線形回帰分析 (Marquardt, J. Soc. Indust. Appl. Math. 11:431-441(1963)) によって4つのパラメーターの方程式に適合し；アッセイにおいて半最大シグナルを与えるのに必要な各DNアーゼI（天然または変異体）の濃度は曲線から計算し、これをEC₅₀値という。天然ヒトDNアーゼIおよび変異体の分子量は37,000ダルトンであると見積もられた。

各ヒトDNアーゼI変異体の相対的結合親和性は、変異体のEC₅₀値をELISAアッセイで測定した天然ヒトDNアーゼIのEC₅₀値で割ることによって計算し、結果を図5A-Dに示す。例として、もしヒトDNアーゼI変異体の相対的結合アッセイは5であると計算されれば、この値は変異体についてのEC₅₀値が天然ヒトDNアーゼのEC₅₀値よりも5倍大きい、あるいは換言すれば、変異体はこのELISAアッセイにおいてアクチンに対して天然ヒトDNアーゼIの親和性よりも5倍小さいことを示す。

IV. 痰圧縮アッセイ

痰圧縮アッセイ (PCT出願W094/10567、1994年5月11日公開) を用いて、天然ヒトDNアーゼIおよび異なるDNアーゼI変異体と共に行ったインキュベーションの前後に、嚢胞性線維症患者からの痰（「CF痰」）の相対的粘弾性を測定した。CF痰をDNアーゼI試料と混合し、室温で20分間インキュベーションした後、半固体溶液を毛细管に負荷し、次いで、これを12,000rpmで20分間遠心した。遠心に続き、ペレットの高さを測定し、溶液+ペレットの高さと比較した。次いで、これらの測定を用いて痰のパーセント圧縮を計算し、これは痰の粘弾性と相関する。

天然ヒトDNアーゼIおよびヒトDNアーゼIアクチン耐性変異体でのCF痰の処理に際して測定されたパーセント圧縮を図6に示す。これらの結果はヒトDNアーゼIアクチン耐性変異体が、圧縮アッセイによって測定して、CF痰の粘弾性の低下において天然ヒトDNアーゼIよりも効果的であることを示す。

配 列 表

(1) 一般的情報

(i) 出願人 : ジェネンテック, インコーポレーテッド

(i i) 発明の名称 : ヒトDNアーゼI変異体

(i i i) 配列の数 : 98

(i v) 通信宛先 :

(A) 名宛人 : ジェネンテック, インコーポレーテッド

(B) ストリート : 460ポイント・サン・ブルノ・ブルバード

(C) 都市 : サウス・サン・フランシスコ

(D) 州 : カリフォルニア

(E) 国 : アメリカ合衆国

(F) ジップコード : 94080

(v) コンピューターリーダブルフォーム

(A) 媒体の型 : 3.5インチ、1.44Mbフロッピーディスク

(B) コンピューター : IBM PCコンパチブル

(C) 作動システム : PC-DOS/MS-DOS

(D) ソフトウェア : WinPatIn (ジェネンテック)

(v i) 本出願のデータ

(A) 出願番号 :

(B) 出願日 :

(C) 分類 :

(v i i) 基礎出願データ :

(A) 出願番号 : PCT / US 95 / 0 2 3 6 6

(B) 出願日 : 0 2 / 2 4 / 9 5

(v i i i) 出願代理人情報

(A) 氏名 : ジョンストン・シーン・エイ (Johnston, Sean A.)

(B) 登録番号 : 3 5 , 9 1 0

(C) 書類番号 : P 0 9 2 5 P 1 P C T 1

(i x) 通信情報

(A) 電話 4 1 5 / 2 2 5 - 3 5 6 2

(B) ファクス : 4 1 5 / 9 5 2 - 9 9 8 1

(C) テレックス : 9 1 0 / 3 7 1 - 7 1 6 8

(2) SEQ ID NO : 1 についての情報 :

(i) 配列の特徴 :

(A) 長さ : 2 6 0 アミノ酸

(B) 型 : アミノ酸

(C) トポロジー : 直鎖状

(i i) 分子の型 : アミノ酸

(x i) 配列の記載 : SEQ ID NO : 1 :

Leu Lys Ile Ala Ala Phe Asn Ile Gln Thr Phe Gly Glu Thr Lys
1 5 10 15

Met Ser Asn Ala Thr Leu Val Ser Tyr Ile Val Gln Ile Leu Ser

| 20 | 25 | 30 |
|--|-----|-----|
| Arg Tyr Asp Ile Ala Leu Val Gln Glu Val Arg Asp Ser His Leu 35 | 40 | 45 |
| Thr Ala Val Gly Lys Leu Leu Asp Asn Leu Asn Gln Asp Ala Pro 50 | 55 | 60 |
| Asp Thr Tyr His Tyr Val Val Ser Glu Pro Leu Gly Arg Asn Ser 65 | 70 | 75 |
| Tyr Lys Glu Arg Tyr Leu Phe Val Tyr Arg Pro Asp Gln Val Ser 80 | 85 | 90 |
| Ala Val Asp Ser Tyr Tyr Tyr Asp Asp Gly Cys Glu Pro Cys Gly 95 | 100 | 105 |
| Asn Asp Thr Phe Asn Arg Glu Pro Ala Ile Val Arg Phe Phe Ser 110 | 115 | 120 |
| Arg Phe Thr Glu Val Arg Glu Phe Ala Ile Val Pro Leu His Ala 125 | 130 | 135 |
| Ala Pro Gly Asp Ala Val Ala Glu Ile Asp Ala Leu Tyr Asp Val 140 | 145 | 150 |
| Tyr Leu Asp Val Gln Glu Lys Trp Gly Leu Glu Asp Val Met Leu 155 | 160 | 165 |
| Met Gly Asp Phe Asn Ala Gly Cys Ser Tyr Val Arg Pro Ser Gln 170 | 175 | 180 |
| Trp Ser Ser Ile Arg Leu Trp Thr Ser Pro Thr Phe Gln Trp Leu 185 | 190 | 195 |
| Ile Pro Asp Ser Ala Asp Thr Thr Ala Thr Pro Thr His Cys Ala 200 | 205 | 210 |
| Tyr Asp Arg Ile Val Val Ala Gly Met Leu Leu Arg Gly Ala Val 215 | 220 | 225 |
| Val Pro Asp Ser Ala Leu Pro Phe Asn Phe Gln Ala Ala Tyr Gly 230 | 235 | 240 |
| Leu Ser Asp Gln Leu Ala Gln Ala Ile Ser Asp His Tyr Pro Val 245 | 250 | 255 |
| Glu Val Met Leu Lys 260 | | |

(2) S E Q I D N O : 2 についての情報 :

(i) 配列の特徴 :

(A) 長さ : 260 アミノ酸

(B) 型 : アミノ酸

(D) トポロジー : 直鎖状

(i i) 分子の型 : アミノ酸

(x i) 配列の記載 : S E Q I D N O : 2 :

| | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|----|
| Leu | Lys | Ile | Ala | Ala | Phe | Asn | Ile | Gln | Thr | Phe | Gly | Ala | Thr | Lys | 1 | 5 | 10 | 15 |
| Met | Ser | Asn | Ala | Thr | Leu | Val | Ser | Tyr | Ile | Val | Gln | Ile | Leu | Ser | 20 | 25 | 30 | |
| Arg | Tyr | Asp | Ile | Ala | Leu | Val | Gln | Glu | Val | Arg | Asp | Ser | His | Leu | 35 | 40 | 45 | |
| Thr | Ala | Val | Gly | Lys | Leu | Leu | Asp | Asn | Leu | Asn | Gln | Asp | Ala | Pro | 50 | 55 | 60 | |
| Asp | Thr | Tyr | His | Tyr | Val | Val | Ser | Glu | Pro | Leu | Gly | Arg | Asn | Ser | 65 | 70 | 75 | |
| Tyr | Lys | Glu | Arg | Tyr | Leu | Phe | Val | Tyr | Arg | Pro | Asp | Gln | Val | Ser | 80 | 85 | 90 | |
| Ala | Val | Asp | Ser | Tyr | Tyr | Tyr | Asp | Asp | Gly | Cys | Glu | Pro | Cys | Gly | 95 | 100 | 105 | |
| Asn | Asp | Thr | Phe | Asn | Arg | Glu | Pro | Ala | Ile | Val | Arg | Phe | Phe | Ser | 110 | 115 | 120 | |
| Arg | Phe | Thr | Glu | Val | Arg | Glu | Phe | Ala | Ile | Val | Pro | Leu | His | Ala | 125 | 130 | 135 | |
| Ala | Pro | Gly | Asp | Ala | Val | Ala | Glu | Ile | Asp | Ala | Leu | Tyr | Asp | Val | 140 | 145 | 150 | |
| Tyr | Leu | Asp | Val | Gln | Glu | Lys | Trp | Gly | Leu | Glu | Asp | Val | Met | Leu | 155 | 160 | 165 | |
| Met | Gly | Asp | Phe | Asn | Ala | Gly | Cys | Ser | Tyr | Val | Arg | Pro | Ser | Gln | 170 | 175 | 180 | |
| Trp | Ser | Ser | Ile | Arg | Leu | Trp | Thr | Ser | Pro | Thr | Phe | Gln | Trp | Leu | 185 | 190 | 195 | |
| Ile | Pro | Asp | Ser | Ala | Asp | Thr | Thr | Ala | Thr | Pro | Thr | His | Cys | Ala | 200 | 205 | 210 | |
| Tyr | Asp | Arg | Ile | Val | Val | Ala | Gly | Met | Leu | Leu | Arg | Gly | Ala | Val | 215 | 220 | 225 | |
| Val | Pro | Asp | Ser | Ala | Leu | Pro | Phe | Asn | Phe | Gln | Ala | Ala | Tyr | Gly | 230 | 235 | 240 | |
| Leu | Ser | Asp | Gln | Leu | Ala | Gln | Ala | Ile | Ser | Asp | His | Tyr | Pro | Val | 245 | 250 | 255 | |
| Glu | Val | Met | Leu | Lys | 260 | | | | | | | | | | | | | |

(2) S E Q I D N O : 3 についての情報 :

(i) 配列の特徴 :

(A) 長さ : 260 アミノ酸

(B) 型 : アミノ酸

(D) トポロジー : 直鎖状

(i i) 分子の型 : アミノ酸

(x i) 配列の記載 : S E Q I D N O : 3 :

```

Leu Lys Ile Ala Ala Phe Asn Ile Gln Thr Phe Gly His Thr Lys
 1           5           10           15

Met Ser Asn Ala Thr Leu Val Ser Tyr Ile Val Gln Ile Leu Ser
          20           25           30

Arg Tyr Asp Ile Ala Leu Val Gln Glu Val Arg Asp Ser His Leu
          35           40           45

Thr Ala Val Gly Lys Leu Leu Asp Asn Leu Asn Gln Asp Ala Pro
          50           55           60

Asp Thr Tyr His Tyr Val Val Ser Glu Pro Leu Gly Arg Asn Ser
          65           70           75

Tyr Lys Glu Arg Tyr Leu Phe Val Tyr Arg Pro Asp Gln Val Ser
          80           85           90

Ala Val Asp Ser Tyr Tyr Tyr Asp Asp Gly Cys Glu Pro Cys Gly
          95           100          105

Asn Asp Thr Phe Asn Arg Glu Pro Ala Ile Val Arg Phe Phe Ser
          110          115          120

Arg Phe Thr Glu Val Arg Glu Phe Ala Ile Val Pro Leu His Ala
          125          130          135

Ala Pro Gly Asp Ala Val Ala Glu Ile Asp Ala Leu Tyr Asp Val
          140          145          150

Tyr Leu Asp Val Gln Glu Lys Trp Gly Leu Glu Asp Val Met Leu
          155          160          165

Met Gly Asp Phe Asn Ala Gly Cys Ser Tyr Val Arg Pro Ser Gln
          170          175          180

Trp Ser Ser Ile Arg Leu Trp Thr Ser Pro Thr Phe Gln Trp Leu
          185          190          195

Ile Pro Asp Ser Ala Asp Thr Thr Ala Thr Pro Thr His Cys Ala
          200          205          210

Tyr Asp Arg Ile Val Val Ala Gly Met Leu Leu Arg Gly Ala Val
          215          220          225

Val Pro Asp Ser Ala Leu Pro Phe Asn Phe Gln Ala Ala Tyr Gly
          230          235          240

Leu Ser Asp Gln Leu Ala Gln Ala Ile Ser Asp His Tyr Pro Val

```


245

250

255

Glu Val Met Leu Lys
260

(2) S E Q I D N O : 4 についての情報 :

(i) 配列の特徴 :

(A) 長さ : 260 アミノ酸

(B) 型 : アミノ酸

(D) トポロジー : 直鎖状

(i i) 分子の型 : アミノ酸

(x i) 配列の記載 : S E Q I D N O : 4 :

| | | | |
|---|-----|-----|----|
| Leu Lys Ile Ala Ala Phe Asn Ile Gln Thr Phe Gly Arg Thr Lys | | | |
| 1 | 5 | 10 | 15 |
| Met Ser Asn Ala Thr Leu Val Ser Tyr Ile Val Gln Ile Leu Ser | | | |
| 20 | 25 | 30 | |
| Arg Tyr Asp Ile Ala Leu Val Gln Glu Val Arg Asp Ser His Leu | | | |
| 35 | 40 | 45 | |
| Thr Ala Val Gly Lys Leu Leu Asp Asn Leu Asn Gln Asp Ala Pro | | | |
| 50 | 55 | 60 | |
| Asp Thr Tyr His Tyr Val Val Ser Glu Pro Leu Gly Arg Asn Ser | | | |
| 65 | 70 | 75 | |
| Tyr Lys Glu Arg Tyr Leu Phe Val Tyr Arg Pro Asp Gln Val Ser | | | |
| 80 | 85 | 90 | |
| Ala Val Asp Ser Tyr Tyr Tyr Asp Asp Gly Cys Glu Pro Cys Gly | | | |
| 95 | 100 | 105 | |
| Asn Asp Thr Phe Asn Arg Glu Pro Ala Ile Val Arg Phe Phe Ser | | | |
| 110 | 115 | 120 | |
| Arg Phe Thr Glu Val Arg Glu Phe Ala Ile Val Pro Leu His Ala | | | |
| 125 | 130 | 135 | |
| Ala Pro Gly Asp Ala Val Ala Glu Ile Asp Ala Leu Tyr Asp Val | | | |
| 140 | 145 | 150 | |
| Tyr Leu Asp Val Gln Glu Lys Trp Gly Leu Glu Asp Val Met Leu | | | |
| 155 | 160 | 165 | |
| Met Gly Asp Phe Asn Ala Gly Cys Ser Tyr Val Arg Pro Ser Gln | | | |
| 170 | 175 | 180 | |
| Trp Ser Ser Ile Arg Leu Trp Thr Ser Pro Thr Phe Gln Trp Leu | | | |
| 185 | 190 | 195 | |
| Ile Pro Asp Ser Ala Asp Thr Thr Ala Thr Pro Thr His Cys Ala | | | |
| 200 | 205 | 210 | |

Tyr Asp Arg Il Val Val Ala Gly Met Leu Leu Arg Gly Ala Val
 215 220 225
 Val Pro Asp Ser Ala Leu Pro Phe Asn Phe Gln Ala Ala Tyr Gly
 230 235 240
 Leu Ser Asp Gln Leu Ala Gln Ala Ile Ser Asp His Tyr Pro Val
 245 250 255
 Glu Val Met Leu Lys
 260

(2) S E Q I D N O : 5 についての情報 :

(i) 配列の特徴 :

(A) 長さ : 260 アミノ酸

(B) 型 : アミノ酸

(D) トポロジー : 直鎖状

(x i) 配列の記載 : S E Q I D N O : 5 :

Leu Lys Ile Ala Ala Phe Asn Ile Gln Thr Phe Gly Trp Thr Lys
 1 5 10 15
 Met Ser Asn Ala Thr Leu Val Ser Tyr Ile Val Gln Ile Leu Ser
 20 25 30
 Arg Tyr Asp Ile Ala Leu Val Gln Glu Val Arg Asp Ser His Leu
 35 40 45
 Thr Ala Val Gly Lys Leu Leu Asp Asn Leu Asn Gln Asp Ala Pro
 50 55 60
 Asp Thr Tyr His Tyr Val Val Ser Glu Pro Leu Gly Arg Asn Ser
 65 70 75
 Tyr Lys Glu Arg Tyr Leu Phe Val Tyr Arg Pro Asp Gln Val Ser
 80 85 90
 Ala Val Asp Ser Tyr Tyr Tyr Asp Asp Gly Cys Glu Pro Cys Gly
 95 100 105
 Asn Asp Thr Phe Asn Arg Glu Pro Ala Ile Val Arg Phe Phe Ser
 110 115 120
 Arg Phe Thr Glu Val Arg Glu Phe Ala Ile Val Pro Leu His Ala
 125 130 135
 Ala Pro Gly Asp Ala Val Ala Glu Ile Asp Ala Leu Tyr Asp Val
 140 145 150
 Tyr Leu Asp Val Gln Glu Lys Trp Gly Leu Glu Asp Val Met Leu
 155 160 165
 Met Gly Asp Phe Asn Ala Gly Cys Ser Tyr Val Arg Pro Ser Gln
 170 175 180

Trp Ser Ser Ile Arg Leu Trp Thr Ser Pro Thr Phe Gln Trp Leu
 185 190 195
 Ile Pro Asp Ser Ala Asp Thr Thr Ala Thr Pro Thr His Cys Ala
 200 205 210
 Tyr Asp Arg Ile Val Val Ala Gly Met Leu Leu Arg Gly Ala Val
 215 220 225
 Val Pro Asp Ser Ala Leu Pro Phe Asn Phe Gln Ala Ala Tyr Gly
 230 235 240
 Leu Ser Asp Gln Leu Ala Gln Ala Ile Ser Asp His Tyr Pro Val
 245 250 255
 Glu Val Met Leu Lys
 260

(2) S E Q I D N O : 6 についての情報 :

(i) 配列の特徴 :

(A) 長さ : 260 アミノ酸

(B) 型 : アミノ酸

(D) トポロジー : 直鎖状

(x i) 配列の記載 : S E Q I D N O : 6 :

Leu Lys Ile Ala Ala Phe Asn Ile Gln Thr Phe Gly Tyr Thr Lys
 1 5 10 15
 Met Ser Asn Ala Thr Leu Val Ser Tyr Ile Val Gln Ile Leu Ser
 20 25 30
 Arg Tyr Asp Ile Ala Leu Val Gln Glu Val Arg Asp Ser His Leu
 35 40 45
 Thr Ala Val Gly Lys Leu Leu Asp Asn Leu Asn Gln Asp Ala Pro
 50 55 60
 Asp Thr Tyr His Tyr Val Val Ser Glu Pro Leu Gly Arg Asn Ser
 65 70 75
 Tyr Lys Glu Arg Tyr Leu Phe Val Tyr Arg Pro Asp Gln Val Ser
 80 85 90
 Ala Val Asp Ser Tyr Tyr Tyr Asp Asp Gly Cys Glu Pro Cys Gly
 95 100 105
 Asn Asp Thr Phe Asn Arg Glu Pro Ala Ile Val Arg Phe Phe Ser
 110 115 120
 Arg Phe Thr Glu Val Arg Glu Phe Ala Ile Val Pro Leu His Ala
 125 130 135
 Ala Pro Gly Asp Ala Val Ala Glu Ile Asp Ala Leu Tyr Asp Val
 140 145 150

Tyr Leu Asp Val Gln Glu Lys Trp Gly Leu Glu Asp Val Met Leu
 155 160 165
 Met Gly Asp Phe Asn Ala Gly Cys Ser Tyr Val Arg Pro Ser Gln
 170 175 180
 Trp Ser Ser Ile Arg Leu Trp Thr Ser Pro Thr Phe Gln Trp Leu
 185 190 195
 Ile Pro Asp Ser Ala Asp Thr Thr Ala Thr Pro Thr His Cys Ala
 200 205 210
 Tyr Asp Arg Ile Val Val Ala Gly Met Leu Leu Arg Gly Ala Val
 215 220 225
 Val Pro Asp Ser Ala Leu Pro Phe Asn Phe Gln Ala Ala Tyr Gly
 230 235 240
 Leu Ser Asp Gln Leu Ala Gln Ala Ile Ser Asp His Tyr Pro Val
 245 250 255
 Glu Val Met Leu Lys
 260

(2) S E Q I D N O : 7 についての情報 :

(i) 配列の特徴 :

(A) 長さ : 260 アミノ酸

(B) 型 : アミノ酸

(D) トポロジー : 直鎖状

(x i) 配列の記載 : S E Q I D N O : 7 :

Leu Lys Ile Ala Ala Phe Asn Ile Gln Thr Phe Gly Glu Thr Lys
 1 5 10 15
 Met Ser Asn Ala Thr Leu Val Ser Tyr Ile Val Gln Ile Leu Ser
 20 25 30
 Arg Tyr Asp Ile Ala Leu Val Gln Glu Val Arg Asp Ser Ala Leu
 35 40 45
 Thr Ala Val Gly Lys Leu Leu Asp Asn Leu Asn Gln Asp Ala Pro
 50 55 60
 Asp Thr Tyr His Tyr Val Val Ser Glu Pro Leu Gly Arg Asn Ser
 65 70 75
 Tyr Lys Glu Arg Tyr Leu Phe Val Tyr Arg Pro Asp Gln Val Ser
 80 85 90
 Ala Val Asp Ser Tyr Tyr Tyr Asp Asp Gly Cys Glu Pro Cys Gly
 95 100 105
 Asn Asp Thr Phe Asn Arg Glu Pro Ala Ile Val Arg Phe Phe Ser
 110 115 120

| | | | |
|---|-----|-----|-----|
| Arg Phe Thr Glu Val Arg Glu Phe Ala Ile Val Pro Leu His Ala | 125 | 130 | 135 |
| Ala Pro Gly Asp Ala Val Ala Glu Ile Asp Ala Leu Tyr Asp Val | 140 | 145 | 150 |
| Tyr Leu Asp Val Gln Glu Lys Trp Gly Leu Glu Asp Val Met Leu | 155 | 160 | 165 |
| Met Gly Asp Phe Asn Ala Gly Cys Ser Tyr Val Arg Pro Ser Gln | 170 | 175 | 180 |
| Trp Ser Ser Ile Arg Leu Trp Thr Ser Pro Thr Phe Gln Trp Leu | 185 | 190 | 195 |
| Ile Pro Asp Ser Ala Asp Thr Thr Ala Thr Pro Thr His Cys Ala | 200 | 205 | 210 |
| Tyr Asp Arg Ile Val Val Ala Gly Met Leu Leu Arg Gly Ala Val | 215 | 220 | 225 |
| Val Pro Asp Ser Ala Leu Pro Phe Asn Phe Gln Ala Ala Tyr Gly | 230 | 235 | 240 |
| Leu Ser Asp Gln Leu Ala Gln Ala Ile Ser Asp His Tyr Pro Val | 245 | 250 | 255 |
| Glu Val Met Leu Lys | 260 | | |

2) SEQ ID NO : 8 についての情報 :

(i) 配列の特徴 :

(A) 長さ : 260 アミノ酸

(B) 型 : アミノ酸

(D) トポロジー : 直鎖状

(x i) 配列の記載 : SEQ ID NO : 8 :

| | | | | |
|---|----|----|----|----|
| Leu Lys Ile Ala Ala Phe Asn Ile Gln Thr Phe Gly Glu Thr Lys | 1 | 5 | 10 | 15 |
| Met Ser Asn Ala Thr Leu Val Ser Tyr Ile Val Gln Ile Leu Ser | 20 | 25 | 30 | |
| Arg Tyr Asp Ile Ala Leu Val Gln Glu Val Arg Asp Ser Asp Leu | 35 | 40 | 45 | |
| Thr Ala Val Gly Lys Leu Leu Asp Asn Leu Asn Gln Asp Ala Pro | 50 | 55 | 60 | |
| Asp Thr Tyr His Tyr Val Val Ser Glu Pro Leu Gly Arg Asn Ser | 65 | 70 | 75 | |
| Tyr Lys Glu Arg Tyr Leu Phe Val Tyr Arg Pro Asp Gln Val Ser | 80 | 85 | 90 | |

| | | | |
|---|-----|-----|-----|
| Ala Val Asp Ser Tyr Tyr Tyr Asp Asp Gly Cys Glu Pro Cys Gly | 95 | 100 | 105 |
| Asn Asp Thr Phe Asn Arg Glu Pro Ala Ile Val Arg Phe Phe Ser | 110 | 115 | 120 |
| Arg Phe Thr Glu Val Arg Glu Phe Ala Ile Val Pro Leu His Ala | 125 | 130 | 135 |
| Ala Pro Gly Asp Ala Val Ala Glu Ile Asp Ala Leu Tyr Asp Val | 140 | 145 | 150 |
| Tyr Leu Asp Val Gln Glu Lys Trp Gly Leu Glu Asp Val Met Leu | 155 | 160 | 165 |
| Met Gly Asp Phe Asn Ala Gly Cys Ser Tyr Val Arg Pro Ser Gln | 170 | 175 | 180 |
| Trp Ser Ser Ile Arg Leu Trp Thr Ser Pro Thr Phe Gln Trp Leu | 185 | 190 | 195 |
| Ile Pro Asp Ser Ala Asp Thr Thr Ala Thr Pro Thr His Cys Ala | 200 | 205 | 210 |
| Tyr Asp Arg Ile Val Val Ala Gly Met Leu Leu Arg Gly Ala Val | 215 | 220 | 225 |
| Val Pro Asp Ser Ala Leu Pro Phe Asn Phe Gln Ala Ala Tyr Gly | 230 | 235 | 240 |
| Leu Ser Asp Gln Leu Ala Gln Ala Ile Ser Asp His Tyr Pro Val | 245 | 250 | 255 |
| Glu Val Met Leu Lys | 260 | | |

(2) S E Q I D N O : 9 についての情報 :

(1) 配列の特徴 :

(A) 長さ : 260 アミノ酸

(B) 型 : アミノ酸

(D) トポロジー : 直鎖状

(x 1) 配列の記載 : S E Q I D N O : 9 :

| | | | | |
|---|----|----|----|----|
| Leu Lys Ile Ala Ala Phe Asn Ile Gln Thr Phe Gly Glu Thr Lys | 1 | 5 | 10 | 15 |
| Met Ser Asn Ala Thr Leu Val Ser Tyr Ile Val Gln Ile Leu Ser | 20 | 25 | 30 | |
| Arg Tyr Asp Ile Ala Leu Val Gln Glu Val Arg Asp Ser Tyr Leu | 35 | 40 | 45 | |
| Thr Ala Val Gly Lys Leu Leu Asp Asn Leu Asn Gln Asp Ala Pro | 50 | 55 | 60 | |

Asp Thr Tyr His Tyr Val Val Ser Glu Pro Leu Gly Arg Asn Ser
 65 70 75
 Tyr Lys Glu Arg Tyr Leu Phe Val Tyr Arg Pro Asp Gln Val Ser
 80 85 90
 Ala Val Asp Ser Tyr Tyr Tyr Asp Asp Gly Cys Glu Pro Cys Gly
 95 100 105
 Asn Asp Thr Phe Asn Arg Glu Pro Ala Ile Val Arg Phe Phe Ser
 110 115 120
 Arg Phe Thr Glu Val Arg Glu Phe Ala Ile Val Pro Leu His Ala
 125 130 135
 Ala Pro Gly Asp Ala Val Ala Glu Ile Asp Ala Leu Tyr Asp Val
 140 145 150
 Tyr Leu Asp Val Gln Glu Lys Trp Gly Leu Glu Asp Val Met Leu
 155 160 165
 Met Gly Asp Phe Asn Ala Gly Cys Ser Tyr Val Arg Pro Ser Gln
 170 175 180
 Trp Ser Ser Ile Arg Leu Trp Thr Ser Pro Thr Phe Gln Trp Leu
 185 190 195
 Ile Pro Asp Ser Ala Asp Thr Thr Ala Thr Pro Thr His Cys Ala
 200 205 210
 Tyr Asp Arg Ile Val Val Ala Gly Met Leu Leu Arg Gly Ala Val
 215 220 225
 Val Pro Asp Ser Ala Leu Pro Phe Asn Phe Gln Ala Ala Tyr Gly
 230 235 240
 Leu Ser Asp Gln Leu Ala Gln Ala Ile Ser Asp His Tyr Pro Val
 245 250 255
 Glu Val Met Leu Lys
 260

(2) S E Q I D N O : 1 0 についての情報 :

(i) 配列の特徴 :

(A) 長さ : 260 アミノ酸

(B) 型 : アミノ酸

(D) トポロジー : 直鎖状

(x i) 配列の記載 : S E Q I D N O : 1 0 :

35 Leu Lys Ile Ala Ala Phe Asn Ile Gln Thr Phe Gly Glu Thr Lys
 1 5 10 15
 Met Ser Asn Ala Thr Leu Val Ser Tyr Ile Val Gln Ile Leu Ser
 20 25 30

| | | | |
|---|-----|-----|-----|
| Arg Tyr Asp Ile Ala Leu Val Gln Glu Val Arg Asp Ser Trp Leu | 35 | 40 | 45 |
| Thr Ala Val Gly Lys Leu Leu Asp Asn Leu Asn Gln Asp Ala Pro | 50 | 55 | 60 |
| Asp Thr Tyr His Tyr Val Val Ser Glu Pro Leu Gly Arg Asn Ser | 65 | 70 | 75 |
| Tyr Lys Glu Arg Tyr Leu Phe Val Tyr Arg Pro Asp Gln Val Ser | 80 | 85 | 90 |
| Ala Val Asp Ser Tyr Tyr Tyr Asp Asp Gly Cys Glu Pro Cys Gly | 95 | 100 | 105 |
| Asn Asp Thr Phe Asn Arg Glu Pro Ala Ile Val Arg Phe Phe Ser | 110 | 115 | 120 |
| Arg Phe Thr Glu Val Arg Glu Phe Ala Ile Val Pro Leu His Ala | 125 | 130 | 135 |
| Ala Pro Gly Asp Ala Val Ala Glu Ile Asp Ala Leu Tyr Asp Val | 140 | 145 | 150 |
| Tyr Leu Asp Val Gln Glu Lys Trp Gly Leu Glu Asp Val Met Leu | 155 | 160 | 165 |
| Met Gly Asp Phe Asn Ala Gly Cys Ser Tyr Val Arg Pro Ser Gln | 170 | 175 | 180 |
| Trp Ser Ser Ile Arg Leu Trp Thr Ser Pro Thr Phe Gln Trp Leu | 185 | 190 | 195 |
| Ile Pro Asp Ser Ala Asp Thr Thr Ala Thr Pro Thr His Cys Ala | 200 | 205 | 210 |
| Tyr Asp Arg Ile Val Val Ala Gly Met Leu Leu Arg Gly Ala Val | 215 | 220 | 225 |
| Val Pro Asp Ser Ala Leu Pro Phe Asn Phe Gln Ala Ala Tyr Gly | 230 | 235 | 240 |
| Leu Ser Asp Gln Leu Ala Gln Ala Ile Ser Asp His Tyr Pro Val | 245 | 250 | 255 |
| Glu Val Met Leu Lys | 260 | | |

(2) SEQ ID NO : 11 についての情報 :

(1) 配列の特徴 :

(A) 長さ : 260 アミノ酸

(B) 型 : アミノ酸

(D) トポロジー : 直鎖状

(x i) 配列の記載 : SEQ ID NO : 11 :

| | |
|---|-----------------------------|
| Leu Lys Ile Ala Ala Phe Asn Il | Gln Thr Phe Gly Glu Thr Lys |
| 1 5 | 10 15 |
| Met Ser Asn Ala Thr Leu Val Ser Tyr | Ile Val Gln Il Leu S r |
| 20 | 25 30 |
| Arg Tyr Asp Ile Ala Leu Val Gln Glu Val Arg Asp Ser His Leu | |
| 35 | 40 45 |
| Thr Ala Val Gly Lys Leu Leu Ala Asn Leu Asn Gln Asp Ala Pro | |
| 50 | 55 60 |
| Asp Thr Tyr His Tyr Val Val Ser Glu Pro Leu Gly Arg Asn Ser | |
| 65 | 70 75 |
| Tyr Lys Glu Arg Tyr Leu Phe Val Tyr Arg Pro Asp Gln Val Ser | |
| 80 | 85 90 |
| Ala Val Asp Ser Tyr Tyr Tyr Asp Asp Gly Cys Glu Pro Cys Gly | |
| 95 | 100 105 |
| Asn Asp Thr Phe Asn Arg Glu Pro Ala Ile Val Arg Phe Phe Ser | |
| 110 | 115 120 |
| Arg Phe Thr Glu Val Arg Glu Phe Ala Ile Val Pro Leu His Ala | |
| 125 | 130 135 |
| Ala Pro Gly Asp Ala Val Ala Glu Ile Asp Ala Leu Tyr Asp Val | |
| 140 | 145 150 |
| Tyr Leu Asp Val Gln Glu Lys Trp Gly Leu Glu Asp Val Met Leu | |
| 155 | 160 165 |
| Met Gly Asp Phe Asn Ala Gly Cys Ser Tyr Val Arg Pro Ser Gln | |
| 170 | 175 180 |
| Trp Ser Ser Ile Arg Leu Trp Thr Ser Pro Thr Phe Gln Trp Leu | |
| 185 | 190 195 |
| Ile Pro Asp Ser Ala Asp Thr Thr Ala Thr Pro Thr His Cys Ala | |
| 200 | 205 210 |
| Tyr Asp Arg Ile Val Val Ala Gly Met Leu Leu Arg Gly Ala Val | |
| 215 | 220 225 |
| Val Pro Asp Ser Ala Leu Pro Phe Asn Phe Gln Ala Ala Tyr Gly | |
| 230 | 235 240 |
| Leu Ser Asp Gln Leu Ala Gln Ala Ile Ser Asp His Tyr Pro Val | |
| 245 | 250 255 |
| Glu Val Met Leu Lys | |
| 260 | |

(2) S E Q I D N O : 1 2 についての情報 :

(i) 配列の特徴 :

(A) 長さ : 260 アミノ酸
 (B) 型 : アミノ酸
 (D) トポロジー : 直鎖状
 (x i) 配列の記載 : S E Q I D N O : 1 2 :

| | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|----|
| Leu | Lys | Ile | Ala | Ala | Phe | Asn | Ile | Gln | Thr | Phe | Gly | Glu | Thr | Lys | 1 | 5 | 10 | 15 |
| Met | Ser | Asn | Ala | Thr | Leu | Val | Ser | Tyr | Ile | Val | Gln | Ile | Leu | Ser | 20 | 25 | 30 | |
| Arg | Tyr | Asp | Ile | Ala | Leu | Val | Gln | Glu | Val | Arg | Asp | Ser | His | Leu | 35 | 40 | 45 | |
| Thr | Ala | Val | Gly | Lys | Leu | Leu | Lys | Asn | Leu | Asn | Gln | Asp | Ala | Pro | 50 | 55 | 60 | |
| Asp | Thr | Tyr | His | Tyr | Val | Val | Ser | Glu | Pro | Leu | Gly | Arg | Asn | Ser | 65 | 70 | 75 | |
| Tyr | Lys | Glu | Arg | Tyr | Leu | Phe | Val | Tyr | Arg | Pro | Asp | Gln | Val | Ser | 80 | 85 | 90 | |
| Ala | Val | Asp | Ser | Tyr | Tyr | Tyr | Asp | Asp | Gly | Cys | Glu | Pro | Cys | Gly | 95 | 100 | 105 | |
| Asn | Asp | Thr | Phe | Asn | Arg | Glu | Pro | Ala | Ile | Val | Arg | Phe | Phe | Ser | 110 | 115 | 120 | |
| Arg | Phe | Thr | Glu | Val | Arg | Glu | Phe | Ala | Ile | Val | Pro | Leu | His | Ala | 125 | 130 | 135 | |
| Ala | Pro | Gly | Asp | Ala | Val | Ala | Glu | Ile | Asp | Ala | Leu | Tyr | Asp | Val | 140 | 145 | 150 | |
| Tyr | Leu | Asp | Val | Gln | Glu | Lys | Trp | Gly | Leu | Glu | Asp | Val | Met | Leu | 155 | 160 | 165 | |
| Met | Gly | Asp | Phe | Asn | Ala | Gly | Cys | Ser | Tyr | Val | Arg | Pro | Ser | Gln | 170 | 175 | 180 | |
| Trp | Ser | Ser | Ile | Arg | Leu | Trp | Thr | Ser | Pro | Thr | Phe | Gln | Trp | Leu | 185 | 190 | 195 | |
| Ile | Pro | Asp | Ser | Ala | Asp | Thr | Thr | Ala | Thr | Pro | Thr | His | Cys | Ala | 200 | 205 | 210 | |
| Tyr | Asp | Arg | Ile | Val | Val | Ala | Gly | Met | Leu | Leu | Arg | Gly | Ala | Val | 215 | 220 | 225 | |
| Val | Pro | Asp | Ser | Ala | Leu | Pro | Phe | Asn | Phe | Gln | Ala | Ala | Tyr | Gly | 230 | 235 | 240 | |
| Leu | Ser | Asp | Gln | Leu | Ala | Gln | Ala | Ile | Ser | Asp | His | Tyr | Pro | Val | 245 | 250 | 255 | |

Glu Val Met Leu Lys
260

(2) S E Q I D N O : 1 3 についての情報 :

(i) 配列の特徴 :

(A) 長さ : 260 アミノ酸

(B) 型 : アミノ酸

(D) トポロジー : 直鎖状

(x i) 配列の記載 : S E Q I D N O : 1 3 :

| | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|----|
| Leu | Lys | Ile | Ala | Ala | Phe | Asn | Ile | Gln | Thr | Phe | Gly | Glu | Thr | Lys | 1 | 5 | 10 | 15 |
| Met | Ser | Asn | Ala | Thr | Leu | Val | Ser | Tyr | Ile | Val | Gln | Ile | Leu | Ser | 20 | 25 | 30 | |
| Arg | Tyr | Asp | Ile | Ala | Leu | Val | Gln | Glu | Val | Arg | Asp | Ser | His | Leu | 35 | 40 | 45 | |
| Thr | Ala | Val | Gly | Lys | Leu | Leu | Arg | Asn | Leu | Asn | Gln | Asp | Ala | Pro | 50 | 55 | 60 | |
| Asp | Thr | Tyr | His | Tyr | Val | Val | Ser | Glu | Pro | Leu | Gly | Arg | Asn | Ser | 65 | 70 | 75 | |
| Tyr | Lys | Glu | Arg | Tyr | Leu | Phe | Val | Tyr | Arg | Pro | Asp | Gln | Val | Ser | 80 | 85 | 90 | |
| Ala | Val | Asp | Ser | Tyr | Tyr | Tyr | Asp | Asp | Gly | Cys | Glu | Pro | Cys | Gly | 95 | 100 | 105 | |
| Asn | Asp | Thr | Phe | Asn | Arg | Glu | Pro | Ala | Ile | Val | Arg | Phe | Phe | Ser | 110 | 115 | 120 | |
| Arg | Phe | Thr | Glu | Val | Arg | Glu | Phe | Ala | Ile | Val | Pro | Leu | His | Ala | 125 | 130 | 135 | |
| Ala | Pro | Gly | Asp | Ala | Val | Ala | Glu | Ile | Asp | Ala | Leu | Tyr | Asp | Val | 140 | 145 | 150 | |
| Tyr | Leu | Asp | Val | Gln | Glu | Lys | Trp | Gly | Leu | Glu | Asp | Val | Met | Leu | 155 | 160 | 165 | |
| Met | Gly | Asp | Phe | Asn | Ala | Gly | Cys | Ser | Tyr | Val | Arg | Pro | Ser | Gln | 170 | 175 | 180 | |
| Trp | Ser | Ser | Ile | Arg | Leu | Trp | Thr | Ser | Pro | Thr | Phe | Gln | Trp | Leu | 185 | 190 | 195 | |
| Ile | Pro | Asp | Ser | Ala | Asp | Thr | Thr | Ala | Thr | Pro | Thr | His | Cys | Ala | 200 | 205 | 210 | |
| Tyr | Asp | Arg | Ile | Val | Val | Ala | Gly | Met | Leu | Leu | Arg | Gly | Ala | Val | 215 | 220 | 225 | |

Val Pro Asp Ser Ala Leu Pro Phe Asn Phe Gln Ala Ala Tyr Gly
 230 235 240
 Leu Ser Asp Gln Leu Ala Gln Ala Ile Ser Asp His Tyr Pro Val
 245 250 255
 Glu Val Met Leu Lys
 260

(2) S E Q I D N O : 1 4 についての情報 :

(i) 配列の特徴 :

(A) 長さ : 2 6 0 アミノ酸

(B) 型 : アミノ酸

(D) トポロジー : 直鎖状

(x i) 配列の記載 : S E Q I D N O : 1 4 :

Leu Lys Ile Ala Ala Phe Asn Ile Gln Thr Phe Gly Glu Thr Lys
 1 5 10 15
 Met Ser Asn Ala Thr Leu Val Ser Tyr Ile Val Gln Ile Leu Ser
 20 25 30
 Arg Tyr Asp Ile Ala Leu Val Gln Glu Val Arg Asp Ser His Leu
 35 40 45
 Thr Ala Val Gly Lys Leu Leu Tyr Asn Leu Asn Gln Asp Ala Pro
 50 55 60
 Asp Thr Tyr His Tyr Val Val Ser Glu Pro Leu Gly Arg Asn Ser
 65 70 75
 Tyr Lys Glu Arg Tyr Leu Phe Val Tyr Arg Pro Asp Gln Val Ser
 80 85 90
 Ala Val Asp Ser Tyr Tyr Tyr Asp Asp Gly Cys Glu Pro Cys Gly
 95 100 105
 Asn Asp Thr Phe Asn Arg Glu Pro Ala Ile Val Arg Phe Phe Ser
 110 115 120
 Arg Phe Thr Glu Val Arg Glu Phe Ala Ile Val Pro Leu His Ala
 125 130 135
 Ala Pro Gly Asp Ala Val Ala Glu Ile Asp Ala Leu Tyr Asp Val
 140 145 150
 Tyr Leu Asp Val Gln Glu Lys Trp Gly Leu Glu Asp Val Met Leu
 155 160 165
 Met Gly Asp Phe Asn Ala Gly Cys Ser Tyr Val Arg Pro Ser Gln
 170 175 180
 Trp Ser Ser Ile Arg Leu Trp Thr Ser Pro Thr Phe Gln Trp Leu
 185 190 195

| | | | | | | | | | | | | | | |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Ile | Pro | Asp | Ser | Ala | Asp | Thr | Thr | Ala | Thr | Pro | Thr | His | Cys | Ala |
| | | | | 200 | | | | | 205 | | | | | 210 |
| Tyr | Asp | Arg | Ile | Val | Val | Ala | Gly | Met | Leu | Leu | Arg | Gly | Ala | Val |
| | | | | 215 | | | | | 220 | | | | | 225 |
| Val | Pro | Asp | Ser | Ala | Leu | Pro | Phe | Asn | Phe | Gln | Ala | Ala | Tyr | Gly |
| | | | | 230 | | | | | 235 | | | | | 240 |
| Leu | Ser | Asp | Gln | Leu | Ala | Gln | Ala | Ile | Ser | Asp | His | Tyr | Pro | Val |
| | | | | 245 | | | | | 250 | | | | | 255 |
| Glu | Val | Met | Leu | Lys | | | | | | | | | | |
| | | | | 260 | | | | | | | | | | |

(2) S E Q I D N O : 15 についての情報 :

(1) 配列の特徴 :

(A) 長さ : 260 アミノ酸

(B) 型 : アミノ酸

(D) トポロジー : 直鎖状

(x 1) 配列の記載 : S E Q I D N O : 15 :

| | | | | | | | | | | | | | | |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Leu | Lys | Ile | Ala | Ala | Phe | Asn | Ile | Gln | Thr | Phe | Gly | Glu | Thr | Lys |
| 1 | | | | 5 | | | | | 10 | | | | | 15 |
| Met | Ser | Asn | Ala | Thr | Leu | Val | Ser | Tyr | Ile | Val | Gln | Ile | Leu | Ser |
| | | | | 20 | | | | | 25 | | | | | 30 |
| Arg | Tyr | Asp | Ile | Ala | Leu | Val | Gln | Glu | Val | Arg | Asp | Ser | His | Leu |
| | | | | 35 | | | | | 40 | | | | | 45 |
| Thr | Ala | Val | Gly | Lys | Leu | Leu | Asp | Asn | Leu | Asn | Gln | Asp | Ala | Pro |
| | | | | 50 | | | | | 55 | | | | | 60 |
| Asp | Thr | Tyr | His | Ala | Val | Val | Ser | Glu | Pro | Leu | Gly | Arg | Asn | Ser |
| | | | | 65 | | | | | 70 | | | | | 75 |
| Tyr | Lys | Glu | Arg | Tyr | Leu | Phe | Val | Tyr | Arg | Pro | Asp | Gln | Val | Ser |
| | | | | 80 | | | | | 85 | | | | | 90 |
| Ala | Val | Asp | Ser | Tyr | Tyr | Tyr | Asp | Asp | Gly | Cys | Glu | Pro | Cys | Gly |
| | | | | 95 | | | | | 100 | | | | | 105 |
| Asn | Asp | Thr | Phe | Asn | Arg | Glu | Pro | Ala | Ile | Val | Arg | Phe | Phe | Ser |
| | | | | 110 | | | | | 115 | | | | | 120 |
| Arg | Phe | Thr | Glu | Val | Arg | Glu | Phe | Ala | Ile | Val | Pro | Leu | His | Ala |
| | | | | 125 | | | | | 130 | | | | | 135 |
| Ala | Pro | Gly | Asp | Ala | Val | Ala | Glu | Ile | Asp | Ala | Leu | Tyr | Asp | Val |
| | | | | 140 | | | | | 145 | | | | | 150 |
| Tyr | Leu | Asp | Val | Gln | Glu | Lys | Trp | Gly | Leu | Glu | Asp | Val | Met | Leu |
| | | | | 155 | | | | | 160 | | | | | 165 |

Met Gly Asp Phe Asn Ala Gly Cys Ser Tyr Val Arg Pro Ser Gln
 170 175 180

Trp Ser Ser Ile Arg Leu Trp Thr Ser Pro Thr Phe Gln Trp Leu
 185 190 195

Ile Pr Asp Ser Ala Asp Thr Thr Ala Thr Pro Thr His Cys Ala
 200 205 210

Tyr Asp Arg Ile Val Val Ala Gly Met Leu Leu Arg Gly Ala Val
 215 220 225

Val Pro Asp Ser Ala Leu Pro Phe Asn Phe Gln Ala Ala Tyr Gly
 230 235 240

Leu Ser Asp Gln Leu Ala Gln Ala Ile Ser Asp His Tyr Pro Val
 245 250 255

Glu Val Met Leu Lys
 260

(2) SEQ I D N O : 1 6 についての情報 :

(i) 配列の特徴 :

(A) 長さ : 2 6 0 アミノ酸

(B) 型 : アミノ酸

(D) トポロジー : 直鎖状

(x i) 配列の記載 : SEQ I D N O : 1 6 :

Leu Lys Ile Ala Ala Phe Asn Ile Gln Thr Phe Gly Glu Thr Lys
 1 5 10 15

Met Ser Asn Ala Thr Leu Val Ser Tyr Ile Val Gln Ile Leu Ser
 20 25 30

Arg Tyr Asp Ile Ala Leu Val Gln Glu Val Arg Asp Ser His Leu
 35 40 45

Thr Ala Val Gly Lys Leu Leu Asp Asn Leu Asn Gln Asp Ala Pro
 50 55 60

Asp Thr Tyr His Arg Val Val Ser Glu Pro Leu Gly Arg Asn Ser
 65 70 75

Tyr Lys Glu Arg Tyr Leu Phe Val Tyr Arg Pro Asp Gln Val Ser
 80 85 90

Ala Val Asp Ser Tyr Tyr Tyr Asp Asp Gly Cys Glu Pro Cys Gly
 95 100 105

Asn Asp Thr Phe Asn Arg Glu Pro Ala Ile Val Arg Phe Phe Ser
 110 115 120

Arg Phe Thr Glu Val Arg Glu Phe Ala Ile Val Pro Leu His Ala
 125 130 135

| | | |
|-----------------|---------------------|-------------------------|
| Ala Pro Gly Asp | Ala Val Ala Glu Ile | Asp Ala Leu Tyr Asp Val |
| 140 | 145 | 150 |
| Tyr Leu Asp Val | Gln Glu Lys Trp Gly | Leu Glu Asp Val Met Leu |
| 155 | 160 | 165 |
| Met Gly Asp Phe | Asn Ala Gly Cys Ser | Tyr Val Arg Pro Ser Gln |
| 170 | 175 | 180 |
| Trp Ser Ser Ile | Arg Leu Trp Thr Ser | Pro Thr Phe Gln Trp Leu |
| 185 | 190 | 195 |
| Ile Pro Asp Ser | Ala Asp Thr Thr Ala | Thr Pro Thr His Cys Ala |
| 200 | 205 | 210 |
| Tyr Asp Arg Ile | Val Val Ala Gly Met | Leu Leu Arg Gly Ala Val |
| 215 | 220 | 225 |
| Val Pro Asp Ser | Ala Leu Pro Phe Asn | Phe Gln Ala Ala Tyr Gly |
| 230 | 235 | 240 |
| Leu Ser Asp Gln | Leu Ala Gln Ala Ile | Ser Asp His Tyr Pro Val |
| 245 | 250 | 255 |
| Glu Val Met Leu | Lys | |
| 260 | | |

2) SEQ ID NO: 17 についての情報:

(1) 配列の特徴:

(A) 長さ: 260 アミノ酸

(B) 型: アミノ酸

(D) トポロジー: 直鎖状

(xi) 配列の記載: SEQ ID NO: 17:

| | | |
|---------------------|---------------------|---------------------|
| Leu Lys Ile Ala Ala | Phe Asn Ile Gln Thr | Phe Gly Glu Thr Lys |
| 1 | 5 | 10 15 |
| Met Ser Asn Ala Thr | Leu Val Ser Tyr Ile | Val Gln Ile Leu Ser |
| 20 | 25 | 30 |
| Arg Tyr Asp Ile Ala | Leu Val Gln Glu Val | Arg Asp Ser His Leu |
| 35 | 40 | 45 |
| Thr Ala Val Gly Lys | Leu Leu Asp Asn Leu | Asn Gln Asp Ala Pro |
| 50 | 55 | 60 |
| Asp Thr Tyr His Trp | Val Val Ser Glu Pro | Leu Gly Arg Asn Ser |
| 65 | 70 | 75 |
| Tyr Lys Glu Arg Tyr | Leu Phe Val Tyr Arg | Pro Asp Gln Val Ser |
| 80 | 85 | 90 |
| Ala Val Asp Ser Tyr | Tyr Tyr Asp Asp Gly | Cys Glu Pro Cys Gly |
| 95 | 100 | 105 |

(2) SEQ ID NO: 18 についての情報:

(x i) 配列の記載 : SEQ ID NO : 18 :

| | | | | | | | | | | | | | | |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Leu | Lys | Ile | Ala | Ala | Phe | Asn | Ile | Gln | Thr | Phe | Gly | Glu | Thr | Lys |
| 1 | | | | 5 | | | | | 10 | | | | | 15 |
| Met | Ser | Asn | Ala | Thr | Leu | Val | Ser | Tyr | Ile | Val | Gln | Ile | Leu | Ser |
| | | | | 20 | | | | | 25 | | | | | 30 |
| Arg | Tyr | Asp | Ile | Ala | Leu | Val | Gln | Glu | Val | Arg | Asp | Ser | His | Leu |
| | | | | 35 | | | | | 40 | | | | | 45 |
| Thr | Ala | Val | Gly | Lys | Leu | Leu | Asp | Asn | Leu | Asn | Gln | Asp | Ala | Pro |
| | | | | 50 | | | | | 55 | | | | | 60 |
| Asp | Thr | Tyr | His | Tyr | Val | Ala | Ser | Glu | Pro | Leu | Gly | Arg | Asn | Ser |
| | | | | 65 | | | | | 70 | | | | | 75 |

Tyr Lys Glu Arg Tyr Leu Phe Val Tyr Arg Pro Asp Gln Val Ser
 80 85 90
 Ala Val Asp Ser Tyr Tyr Tyr Asp Asp Gly Cys Glu Pro Cys Gly
 95 100 105
 Asn Asp Thr Phe Asn Arg Glu Pro Ala Ile Val Arg Phe Phe Ser
 110 115 120
 Arg Phe Thr Glu Val Arg Glu Phe Ala Ile Val Pro Leu His Ala
 125 130 135
 Ala Pro Gly Asp Ala Val Ala Glu Ile Asp Ala Leu Tyr Asp Val
 140 145 150
 Tyr Leu Asp Val Gln Glu Lys Trp Gly Leu Glu Asp Val Met Leu
 155 160 165
 Met Gly Asp Phe Asn Ala Gly Cys Ser Tyr Val Arg Pro Ser Gln
 170 175 180
 Trp Ser Ser Ile Arg Leu Trp Thr Ser Pro Thr Phe Gln Trp Leu
 185 190 195
 Ile Pro Asp Ser Ala Asp Thr Thr Ala Thr Pro Thr His Cys Ala
 200 205 210
 Tyr Asp Arg Ile Val Val Ala Gly Met Leu Leu Arg Gly Ala Val
 215 220 225
 Val Pro Asp Ser Ala Leu Pro Phe Asn Phe Gln Ala Ala Tyr Gly
 230 235 240
 Leu Ser Asp Gln Leu Ala Gln Ala Ile Ser Asp His Tyr Pro Val
 245 250 255
 Glu Val Met Leu Lys
 260

2) SEQ ID NO: 19 についての情報:

(i) 配列の特徴:

(A) 長さ: 260 アミノ酸

(B) 型: アミノ酸

(D) トポロジー: 直鎖状

(x i) 配列の記載: SEQ ID NO: 19:

Leu Lys Ile Ala Ala Phe Asn Ile Gln Thr Phe Gly Glu Thr Lys
 1 5 10 15
 Met Ser Asn Ala Thr Leu Val Ser Tyr Ile Val Gln Ile Leu Ser
 20 25 30
 Arg Tyr Asp Ile Ala Leu Val Gln Glu Val Arg Asp Ser His Leu
 35 40 45

Thr Ala Val Gly Lys Leu Leu Asp Asn Leu Asn Gln Asp Ala Pro
 50 55 60
 Asp Thr Tyr His Tyr Val Glu Ser Glu Pro Leu Gly Arg Asn Ser
 65 70 75
 Tyr Lys Glu Arg Tyr Leu Ph Val Tyr Arg Pro Asp Gln Val Ser
 80 85 90
 Ala Val Asp Ser Tyr Tyr Tyr Asp Asp Gly Cys Glu Pro Cys Gly
 95 100 105
 Asn Asp Thr Phe Asn Arg Glu Pro Ala Ile Val Arg Phe Phe Ser
 110 115 120
 Arg Phe Thr Glu Val Arg Glu Phe Ala Ile Val Pro Leu His Ala
 125 130 135
 Ala Pro Gly Asp Ala Val Ala Glu Ile Asp Ala Leu Tyr Asp Val
 140 145 150
 Tyr Leu Asp Val Gln Glu Lys Trp Gly Leu Glu Asp Val Met Leu
 155 160 165
 Met Gly Asp Phe Asn Ala Gly Cys Ser Tyr Val Arg Pro Ser Gln
 170 175 180
 Trp Ser Ser Ile Arg Leu Trp Thr Ser Pro Thr Phe Gln Trp Leu
 185 190 195
 Ile Pro Asp Ser Ala Asp Thr Thr Ala Thr Pro Thr His Cys Ala
 200 205 210
 Tyr Asp Arg Ile Val Val Ala Gly Met Leu Leu Arg Gly Ala Val
 215 220 225
 Val Pro Asp Ser Ala Leu Pro Phe Asn Phe Gln Ala Ala Tyr Gly
 230 235 240
 Leu Ser Asp Gln Leu Ala Gln Ala Ile Ser Asp His Tyr Pro Val
 245 250 255
 Glu Val Met Leu Lys
 260

2) SEQ ID NO: 20 についての情報:

(1) 配列の特徴:

(A) 長さ: 260 アミノ酸

(B) 型: アミノ酸

(D) トポロジー: 直鎖状

(xi) 配列の記載: SEQ ID NO: 20:

Leu Lys Ile Ala Ala Phe Asn Ile Gln Thr Phe Gly Glu Thr Lys
 1 5 10 15

| | | | |
|---|-----|-----|-----|
| Met Ser Asn Ala Thr Leu Val Ser Tyr Ile Val Gln Ile Leu Ser | 20 | 25 | 30 |
| Arg Tyr Asp Ile Ala Leu Val Gln Glu Val Arg Asp Ser His Leu | 35 | 40 | 45 |
| Thr Ala Val Gly Lys Leu Leu Asp Asn Leu Asn Gln Asp Ala Pro | 50 | 55 | 60 |
| Asp Thr Tyr His Tyr Val Lys Ser Glu Pro Leu Gly Arg Asn Ser | 65 | 70 | 75 |
| Tyr Lys Glu Arg Tyr Leu Phe Val Tyr Arg Pro Asp Gln Val Ser | 80 | 85 | 90 |
| Ala Val Asp Ser Tyr Tyr Tyr Asp Asp Gly Cys Glu Pro Cys Gly | 95 | 100 | 105 |
| Asn Asp Thr Phe Asn Arg Glu Pro Ala Ile Val Arg Phe Phe Ser | 110 | 115 | 120 |
| Arg Phe Thr Glu Val Arg Glu Phe Ala Ile Val Pro Leu His Ala | 125 | 130 | 135 |
| Ala Pro Gly Asp Ala Val Ala Glu Ile Asp Ala Leu Tyr Asp Val | 140 | 145 | 150 |
| Tyr Leu Asp Val Gln Glu Lys Trp Gly Leu Glu Asp Val Met Leu | 155 | 160 | 165 |
| Met Gly Asp Phe Asn Ala Gly Cys Ser Tyr Val Arg Pro Ser Gln | 170 | 175 | 180 |
| Trp Ser Ser Ile Arg Leu Trp Thr Ser Pro Thr Phe Gln Trp Leu | 185 | 190 | 195 |
| Ile Pro Asp Ser Ala Asp Thr Thr Ala Thr Pro Thr His Cys Ala | 200 | 205 | 210 |
| Tyr Asp Arg Ile Val Val Ala Gly Met Leu Leu Arg Gly Ala Val | 215 | 220 | 225 |
| Val Pro Asp Ser Ala Leu Pro Phe Asn Phe Gln Ala Ala Tyr Gly | 230 | 235 | 240 |
| Leu Ser Asp Gln Leu Ala Gln Ala Ile Ser Asp His Tyr Pro Val | 245 | 250 | 255 |
| Glu Val Met Leu Lys | 260 | | |

(2) S E Q I D N O : 2 1 についての情報 :

(1) 配列の特徴 :

- (A) 長さ : 2 6 0 アミノ酸
- (B) 型 : アミノ酸
- (D) トポロジー : 直鎖状

(x i) 配列の記載 : S E Q I D N O : 2 1 :

| | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|----|
| Leu | Lys | Ile | Ala | Ala | Phe | Asn | Ile | Gln | Thr | Phe | Gly | Glu | Thr | Lys | 1 | 5 | 10 | 15 |
| Met | Ser | Asn | Ala | Thr | Leu | Val | Ser | Tyr | Ile | Val | Gln | Ile | Leu | Ser | 20 | 25 | 30 | |
| Arg | Tyr | Asp | Ile | Ala | Leu | Val | Gln | Glu | Val | Arg | Asp | Ser | His | Leu | 35 | 40 | 45 | |
| Thr | Ala | Val | Gly | Lys | Leu | Leu | Asp | Asn | Leu | Asn | Gln | Asp | Ala | Pro | 50 | 55 | 60 | |
| Asp | Thr | Tyr | His | Tyr | Val | Val | Ser | Lys | Pro | Leu | Gly | Arg | Asn | Ser | 65 | 70 | 75 | |
| Tyr | Lys | Glu | Arg | Tyr | Leu | Phe | Val | Tyr | Arg | Pro | Asp | Gln | Val | Ser | 80 | 85 | 90 | |
| Ala | Val | Asp | Ser | Tyr | Tyr | Tyr | Asp | Asp | Gly | Cys | Glu | Pro | Cys | Gly | 95 | 100 | 105 | |
| Asn | Asp | Thr | Phe | Asn | Arg | Glu | Pro | Ala | Ile | Val | Arg | Phe | Phe | Ser | 110 | 115 | 120 | |
| Arg | Phe | Thr | Glu | Val | Arg | Glu | Phe | Ala | Ile | Val | Pro | Leu | His | Ala | 125 | 130 | 135 | |
| Ala | Pro | Gly | Asp | Ala | Val | Ala | Glu | Ile | Asp | Ala | Leu | Tyr | Asp | Val | 140 | 145 | 150 | |
| Tyr | Leu | Asp | Val | Gln | Glu | Lys | Trp | Gly | Leu | Glu | Asp | Val | Met | Leu | 155 | 160 | 165 | |
| Met | Gly | Asp | Phe | Asn | Ala | Gly | Cys | Ser | Tyr | Val | Arg | Pro | Ser | Gln | 170 | 175 | 180 | |
| Trp | Ser | Ser | Ile | Arg | Leu | Trp | Thr | Ser | Pro | Thr | Phe | Gln | Trp | Leu | 185 | 190 | 195 | |
| Ile | Pro | Asp | Ser | Ala | Asp | Thr | Thr | Ala | Thr | Pro | Thr | His | Cys | Ala | 200 | 205 | 210 | |
| Tyr | Asp | Arg | Ile | Val | Val | Ala | Gly | Met | Leu | Leu | Arg | Gly | Ala | Val | 215 | 220 | 225 | |
| Val | Pro | Asp | Ser | Ala | Leu | Pro | Phe | Asn | Phe | Gln | Ala | Ala | Tyr | Gly | 230 | 235 | 240 | |
| Leu | Ser | Asp | Gln | Leu | Ala | Gln | Ala | Ile | Ser | Asp | His | Tyr | Pro | Val | 245 | 250 | 255 | |
| Glu | Val | Met | Leu | Lys | 260 | | | | | | | | | | | | | |

(2) S E Q I D N O : 2 2 についての情報 :

(i) 配列の特徴 :

(A) 長さ : 260 アミノ酸

(B) 型 : アミノ酸

(D) トポロジー : 直鎖状

(x i) 配列の記載 : S E Q I D N O : 2 2 :

| | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|----|
| Leu | Lys | Ile | Ala | Ala | Phe | Asn | Ile | Gln | Thr | Phe | Gly | Glu | Thr | Lys | 1 | 5 | 10 | 15 |
| Met | Ser | Asn | Ala | Thr | Leu | Val | Ser | Tyr | Ile | Val | Gln | Ile | Leu | Ser | 20 | 25 | 30 | |
| Arg | Tyr | Asp | Ile | Ala | Leu | Val | Gln | Glu | Val | Arg | Asp | Ser | His | Leu | 35 | 40 | 45 | |
| Thr | Ala | Val | Gly | Lys | Leu | Leu | Asp | Asn | Leu | Asn | Gln | Asp | Ala | Pro | 50 | 55 | 60 | |
| Asp | Thr | Tyr | His | Tyr | Val | Val | Ser | Arg | Pro | Leu | Gly | Arg | Asn | Ser | 65 | 70 | 75 | |
| Tyr | Lys | Glu | Arg | Tyr | Leu | Phe | Val | Tyr | Arg | Pro | Asp | Gln | Val | Ser | 80 | 85 | 90 | |
| Ala | Val | Asp | Ser | Tyr | Tyr | Tyr | Asp | Asp | Gly | Cys | Glu | Pro | Cys | Gly | 95 | 100 | 105 | |
| Asn | Asp | Thr | Phe | Asn | Arg | Glu | Pro | Ala | Ile | Val | Arg | Phe | Phe | Ser | 110 | 115 | 120 | |
| Arg | Phe | Thr | Glu | Val | Arg | Glu | Phe | Ala | Ile | Val | Pro | Leu | His | Ala | 125 | 130 | 135 | |
| Ala | Pro | Gly | Asp | Ala | Val | Ala | Glu | Ile | Asp | Ala | Leu | Tyr | Asp | Val | 140 | 145 | 150 | |
| Tyr | Leu | Asp | Val | Gln | Glu | Lys | Trp | Gly | Leu | Glu | Asp | Val | Met | Leu | 155 | 160 | 165 | |
| Met | Gly | Asp | Phe | Asn | Ala | Gly | Cys | Ser | Tyr | Val | Arg | Pro | Ser | Gln | 170 | 175 | 180 | |
| Trp | Ser | Ser | Ile | Arg | Leu | Trp | Thr | Ser | Pro | Thr | Phe | Gln | Trp | Leu | 185 | 190 | 195 | |
| Ile | Pro | Asp | Ser | Ala | Asp | Thr | Thr | Ala | Thr | Pro | Thr | His | Cys | Ala | 200 | 205 | 210 | |
| Tyr | Asp | Arg | Ile | Val | Val | Ala | Gly | Met | Leu | Leu | Arg | Gly | Ala | Val | 215 | 220 | 225 | |
| Val | Pro | Asp | Ser | Ala | Leu | Pro | Phe | Asn | Phe | Gln | Ala | Ala | Tyr | Gly | 230 | 235 | 240 | |
| Leu | Ser | Asp | Gln | Leu | Ala | Gln | Ala | Ile | Ser | Asp | His | Tyr | Pro | Val | 245 | 250 | 255 | |

Glu Val Met Leu Lys
260

(2) S E Q I D N O : 2 3 についての情報 :

(i) 配列の特徴 :

(A) 長さ : 2 6 0 アミノ酸

(B) 型 : アミノ酸

(D) トポロジー : 直鎖状

(x i) 配列の記載 : S E Q I D N O : 2 3 :

| | | |
|---|-----|---------|
| Leu Lys Ile Ala Ala Phe Asn Ile Gln Thr Phe Gly Glu Thr Lys | | |
| 1 | 5 | 10 15 |
| Met Ser Asn Ala Thr Leu Val Ser Tyr Ile Val Gln Ile Leu Ser | | |
| | 20 | 25 30 |
| Arg Tyr Asp Ile Ala Leu Val Gln Glu Val Arg Asp Ser Ala Leu | | |
| | 35 | 40 45 |
| Thr Ala Val Gly Lys Leu Leu Arg Asn Leu Asn Gln Asp Ala Pro | | |
| | 50 | 55 60 |
| Asp Thr Tyr His Tyr Val Val Ser Glu Pro Leu Gly Arg Asn Ser | | |
| | 65 | 70 75 |
| Tyr Lys Glu Arg Tyr Leu Phe Val Tyr Arg Pro Asp Gln Val Ser | | |
| | 80 | 85 90 |
| Ala Val Asp Ser Tyr Tyr Tyr Asp Asp Gly Cys Glu Pro Cys Gly | | |
| | 95 | 100 105 |
| Asn Asp Thr Phe Asn Arg Glu Pro Ala Ile Val Arg Phe Phe Ser | | |
| | 110 | 115 120 |
| Arg Phe Thr Glu Val Arg Glu Phe Ala Ile Val Pro Leu His Ala | | |
| | 125 | 130 135 |
| Ala Pro Gly Asp Ala Val Ala Glu Ile Asp Ala Leu Tyr Asp Val | | |
| | 140 | 145 150 |
| Tyr Leu Asp Val Gln Glu Lys Trp Gly Leu Glu Asp Val Met Leu | | |
| | 155 | 160 165 |
| Met Gly Asp Phe Asn Ala Gly Cys Ser Tyr Val Arg Pro Ser Gln | | |
| | 170 | 175 180 |
| Trp Ser Ser Ile Arg Leu Trp Thr Ser Pro Thr Phe Gln Trp Leu | | |
| | 185 | 190 195 |
| Ile Pro Asp Ser Ala Asp Thr Thr Ala Thr Pro Thr His Cys Ala | | |
| | 200 | 205 210 |
| Tyr Asp Arg Ile Val Val Ala Gly Met Leu Leu Arg Gly Ala Val | | |
| | 215 | 220 225 |

Val Pro Asp Ser Ala Leu Pro Phe Asn Phe Gln Ala Ala Tyr Gly
 230 235 240

Leu Ser Asp Gln Leu Ala Gln Ala Ile Ser Asp His Tyr Pro Val
 245 250 255

Glu Val Met Leu Lys
 260

(2) S E Q I D N O : 2 4 についての情報 :

(i) 配列の特徴 :

(A) 長さ : 2 6 0 アミノ酸

(B) 型 : アミノ酸

(D) トポロジー : 直鎖状

(x i) 配列の記載 : S E Q I D N O : 2 4 :

Leu Lys Ile Ala Ala Phe Asn Ile Gln Thr Phe Gly Glu Thr Lys
 1 5 10 15

Met Ser Asn Ala Thr Leu Val Ser Tyr Ile Val Gln Ile Leu Ser
 20 25 30

Arg Tyr Asp Ile Ala Leu Val Gln Glu Val Arg Asp Ser His Leu
 35 40 45

Thr Ala Val Gly Lys Leu Leu Arg Asn Leu Asn Gln Asp Ala Pro
 50 55 60

Asp Thr Tyr His Ala Val Val Ser Glu Pro Leu Gly Arg Asn Ser
 65 70 75

Tyr Lys Glu Arg Tyr Leu Phe Val Tyr Arg Pro Asp Gln Val Ser
 80 85 90

Ala Val Asp Ser Tyr Tyr Tyr Asp Asp Gly Cys Glu Pro Cys Gly
 95 100 105

Asn Asp Thr Phe Asn Arg Glu Pro Ala Ile Val Arg Phe Phe Ser
 110 115 120

Arg Phe Thr Glu Val Arg Glu Phe Ala Ile Val Pro Leu His Ala
 125 130 135

Ala Pro Gly Asp Ala Val Ala Glu Ile Asp Ala Leu Tyr Asp Val
 140 145 150

Tyr Leu Asp Val Gln Glu Lys Trp Gly Leu Glu Asp Val Met Leu
 155 160 165

Met Gly Asp Phe Asn Ala Gly Cys Ser Tyr Val Arg Pro Ser Gln
 170 175 180

Trp Ser Ser Ile Arg Leu Trp Thr Ser Pro Thr Phe Gln Trp Leu
 185 190 195

```

Ile Pro Asp Ser Ala Asp Thr Thr Ala Thr Pro Thr His Cys Ala
      200                      205                      210
Tyr Asp Arg Ile Val Val Ala Gly Met Leu Leu Arg Gly Ala Val
      215                      220                      225
Val Pro Asp Ser Ala Leu Pro Phe Asn Phe Gln Ala Ala Tyr Gly
      230                      235                      240
Leu Ser Asp Gln Leu Ala Gln Ala Ile Ser Asp His Tyr Pro Val
      245                      250                      255
Glu Val Met Leu Lys
      260

```

(2) S E Q I D N O : 2 5 についての情報 :

(i) 配列の特徴 :

(A) 長さ : 260 アミノ酸

(B) 型 : アミノ酸

(D) トポロジー : 直鎖状

(x i) 配列の記載 : S E Q I D N O : 2 5 :

```

Leu Lys Ile Ala Ala Phe Asn Ile Gln Thr Phe Gly Glu Thr Lys
  1           5           10           15
Met Ser Asn Ala Thr Leu Val Ser Tyr Ile Val Gln Ile Leu Ser
      20           25           30
Arg Tyr Asp Ile Ala Leu Val Gln Glu Val Arg Asp Ser His Leu
      35           40           45
Thr Ala Val Gly Lys Leu Leu Arg Asn Leu Asn Gln Asp Ala Pro
      50           55           60
Asp Thr Tyr His Tyr Val Val Ser Arg Pro Leu Gly Arg Asn Ser
      65           70           75
Tyr Lys Glu Arg Tyr Leu Phe Val Tyr Arg Pro Asp Gln Val Ser
      80           85           90
Ala Val Asp Ser Tyr Tyr Tyr Asp Asp Gly Cys Glu Pro Cys Gly
      95           100          105
Asn Asp Thr Phe Asn Arg Glu Pro Ala Ile Val Arg Phe Phe Ser
      110          115          120
Arg Phe Thr Glu Val Arg Glu Phe Ala Ile Val Pro Leu His Ala
      125          130          135
Ala Pro Gly Asp Ala Val Ala Glu Ile Asp Ala Leu Tyr Asp Val
      140          145          150
Tyr Leu Asp Val Gln Glu Lys Trp Gly Leu Glu Asp Val Met Leu
      155          160          165

```


Met Gly Asp Phe Asn Ala Gly Cys Ser Tyr Val Arg Pro Ser Gln
 170 175 180

Trp Ser Ser Ile Arg Leu Trp Thr Ser Pro Thr Phe Gln Trp Leu
 185 190 195

Ile Pro Asp Ser Ala Asp Thr Thr Ala Thr Pro Thr His Cys Ala
 200 205 210

Tyr Asp Arg Ile Val Val Ala Gly Met Leu Leu Arg Gly Ala Val
 215 220 225

Val Pro Asp Ser Ala Leu Pro Phe Asn Phe Gln Ala Ala Tyr Gly
 230 235 240

Leu Ser Asp Gln Leu Ala Gln Ala Ile Ser Asp His Tyr Pro Val
 245 250 255

Glu Val Met Leu Lys
 260

(2) S E Q I D N O : 2 6 についての情報 :

(1) 配列の特徴 :

(A) 長さ : 2 6 0 アミノ酸

(B) 型 : アミノ酸

(D) トポロジー : 直鎖状

(x i) 配列の記載 : S E Q I D N O : 2 6 :

Leu Lys Ile Ala Ala Phe Asn Ile Gln Thr Phe Gly Glu Thr Lys
 1 5 10 15

Met Ser Asn Ala Thr Leu Val Ser Tyr Ile Val Gln Ile Leu Ser
 20 25 30

Arg Tyr Asp Ile Ala Leu Val Gln Glu Val Arg Asp Ser Ala Leu
 35 40 45

Thr Ala Val Gly Lys Leu Leu Arg Asn Leu Asn Gln Asp Ala Pro
 50 55 60

Asp Thr Tyr His Ala Val Val Ser Glu Pro Leu Gly Arg Asn Ser
 65 70 75

Tyr Lys Glu Arg Tyr Leu Phe Val Tyr Arg Pro Asp Gln Val Ser
 80 85 90

Ala Val Asp Ser Tyr Tyr Tyr Asp Asp Gly Cys Glu Pro Cys Gly
 95 100 105

Asn Asp Thr Phe Asn Arg Glu Pro Ala Ile Val Arg Phe Phe Ser
 110 115 120

Arg Phe Thr Glu Val Arg Glu Phe Ala Ile Val Pro Leu His Ala
 125 130 135

Ala Pro Gly Asp Ala Val Ala Glu Ile Asp Ala Leu Tyr Asp Val
 140 145 150
 Tyr Leu Asp Val Gln Glu Lys Trp Gly Leu Glu Asp Val Met Leu
 155 160 165
 Met Gly Asp Phe Asn Ala Gly Cys Ser Tyr Val Arg Pro Ser Gln
 170 175 180
 Trp Ser Ser Ile Arg Leu Trp Thr Ser Pro Thr Phe Gln Trp Leu
 185 190 195
 Ile Pro Asp Ser Ala Asp Thr Thr Ala Thr Pro Thr His Cys Ala
 200 205 210
 Tyr Asp Arg Ile Val Val Ala Gly Met Leu Leu Arg Gly Ala Val
 215 220 225
 Val Pro Asp Ser Ala Leu Pro Phe Asn Phe Gln Ala Ala Tyr Gly
 230 235 240
 Leu Ser Asp Gln Leu Ala Gln Ala Ile Ser Asp His Tyr Pro Val
 245 250 255
 Glu Val Met Leu Lys
 260

(2) S E Q I D N O : 2 7 についての情報 :

(1) 配列の特徴 :

(A) 長さ : 260 アミノ酸

(B) 型 : アミノ酸

(D) トポロジー : 直鎖状

(x i) 配列の記載 : S E Q I D N O : 2 7 :

Leu Lys Ile Ala Ala Phe Asn Ile Gln Thr Phe Gly Glu Thr Lys
 1 5 10 15
 Met Ser Asn Ala Thr Leu Val Ser Tyr Ile Val Gln Ile Leu Ser
 20 25 30
 Arg Tyr Asp Ile Ala Leu Val Gln Glu Val Arg Asp Ser Ala Leu
 35 40 45
 Thr Ala Val Gly Lys Leu Leu Asp Asn Leu Asn Gln Asp Ala Pro
 50 55 60
 Asp Thr Tyr His Ala Val Val Ser Arg Pro Leu Gly Arg Asn Ser
 65 70 75
 Tyr Lys Glu Arg Tyr Leu Phe Val Tyr Arg Pro Asp Gln Val Ser
 80 85 90
 Ala Val Asp Ser Tyr Tyr Tyr Asp Asp Gly Cys Glu Pro Cys Gly
 95 100 105

| | | | |
|---------------------|---------------------|---------------------|-----|
| Asn Asp Thr Phe | Asn Arg Glu Pro Ala | Ile Val Arg Phe Phe | Ser |
| 110 | | 115 | 120 |
| Arg Phe Thr Glu Val | Arg Glu Phe Ala | Ile Val Pro Leu His | Ala |
| 125 | | 130 | 135 |
| Ala Pro Gly Asp | Ala Val Ala Glu Ile | Asp Ala Leu Tyr Asp | Val |
| 140 | | 145 | 150 |
| Tyr Leu Asp Val | Gln Glu Lys Trp Gly | Leu Glu Asp Val Met | Leu |
| 155 | | 160 | 165 |
| Met Gly Asp Phe | Asn Ala Gly Cys Ser | Tyr Val Arg Pro Ser | Gln |
| 170 | | 175 | 180 |
| Trp Ser Ser Ile | Arg Leu Trp Thr Ser | Pro Thr Phe Gln Trp | Leu |
| 185 | | 190 | 195 |
| Ile Pro Asp Ser | Ala Asp Thr Thr Ala | Thr Pro Thr His Cys | Ala |
| 200 | | 205 | 210 |
| Tyr Asp Arg Ile | Val Val Ala Gly Met | Leu Leu Arg Gly Ala | Val |
| 215 | | 220 | 225 |
| Val Pro Asp Ser | Ala Leu Pro Phe Asn | Phe Gln Ala Ala Tyr | Gly |
| 230 | | 235 | 240 |
| Leu Ser Asp Gln | Leu Ala Gln Ala Ile | Ser Asp His Tyr Pro | Val |
| 245 | | 250 | 255 |
| Glu Val Met Leu | Lys | | |
| 260 | | | |

(2) S E Q I D N O : 2 8 についての情報 :

(i) 配列の特徴 :

(A) 長さ : 2 6 0 アミノ酸

(B) 型 : アミノ酸

(D) トポロジー : 直鎖状

(x i) 配列の記載 : S E Q I D N O : 2 8 :

| | | | |
|---------------------|---------------------|-----------------|-----|
| Leu Lys Ile Ala Ala | Phe Asn Ile Gln Thr | Phe Gly Glu Thr | Lys |
| 1 | 5 | 10 | 15 |
| Met Ser Asn Ala Thr | Leu Val Ser Tyr Ile | Val Gln Ile Leu | Ser |
| 20 | 25 | | 30 |
| Arg Tyr Asp Ile Ala | Leu Val Gln Glu Val | Arg Asp Ser Cys | Leu |
| 35 | 40 | | 45 |
| Thr Ala Val Gly Lys | Leu Leu Asp Asn Leu | Asn Gln Asp Ala | Pro |
| 50 | 55 | | 60 |
| Asp Thr Tyr His Tyr | Val Val Ser Glu Pro | Leu Gly Arg Asn | Ser |
| 65 | 70 | | 75 |

| | | | |
|---|-----|-----|-----|
| Tyr Lys Glu Arg Tyr Leu Phe Val Tyr Arg Pro Asp Gln Val Ser | 80 | 85 | 90 |
| Ala Val Asp Ser Tyr Tyr Tyr Asp Asp Gly Cys Glu Pro Cys Gly | 95 | 100 | 105 |
| Asn Asp Thr Phe Asn Arg Glu Pro Ala Ile Val Arg Ph Phe Ser | 110 | 115 | 120 |
| Arg Phe Thr Glu Val Arg Glu Phe Ala Ile Val Pro Leu His Ala | 125 | 130 | 135 |
| Ala Pro Gly Asp Ala Val Ala Glu Ile Asp Ala Leu Tyr Asp Val | 140 | 145 | 150 |
| Tyr Leu Asp Val Gln Glu Lys Trp Gly Leu Glu Asp Val Met Leu | 155 | 160 | 165 |
| Met Gly Asp Phe Asn Ala Gly Cys Ser Tyr Val Arg Pro Ser Gln | 170 | 175 | 180 |
| Trp Ser Ser Ile Arg Leu Trp Thr Ser Pro Thr Phe Gln Trp Leu | 185 | 190 | 195 |
| Ile Pro Asp Ser Ala Asp Thr Thr Ala Thr Pro Thr His Cys Ala | 200 | 205 | 210 |
| Tyr Asp Arg Ile Val Val Ala Gly Met Leu Leu Arg Gly Ala Val | 215 | 220 | 225 |
| Val Pro Asp Ser Ala Leu Pro Phe Asn Phe Gln Ala Ala Tyr Gly | 230 | 235 | 240 |
| Leu Ser Asp Gln Leu Ala Gln Ala Ile Ser Asp His Tyr Pro Val | 245 | 250 | 255 |
| Glu Val Met Leu Lys | 260 | | |

(2) S E Q I D N O : 2 9 についての情報 :

(i) 配列の特徴 :

(A) 長さ : 2 6 0 アミノ酸

(B) 型 : アミノ酸

(D) トポロジー : 直鎖状

(x i) 配列の記載 : S E Q I D N O : 2 9 :

| | | | | |
|---|----|----|----|----|
| Leu Lys Ile Ala Ala Phe Asn Ile Gln Thr Phe Gly Glu Thr Lys | 1 | 5 | 10 | 15 |
| Met Ser Asn Ala Thr Leu Val Ser Tyr Ile Val Gln Ile Leu Ser | 20 | 25 | 30 | |
| Arg Tyr Asp Ile Ala Leu Val Gln Glu Val Arg Asp Ser Gln Leu | 35 | 40 | 45 | |

Thr Ala Val Gly Lys Leu Leu Asp Asn Leu Asn Gln Asp Ala Pro
 50 55 60
 Asp Thr Tyr His Tyr Val Val Ser Glu Pro Leu Gly Arg Asn Ser
 65 70 75
 Tyr Lys Glu Arg Tyr Leu Phe Val Tyr Arg Pro Asp Gln Val Ser
 80 85 90
 Ala Val Asp Ser Tyr Tyr Tyr Asp Asp Gly Cys Glu Pro Cys Gly
 95 100 105
 Asn Asp Thr Phe Asn Arg Glu Pro Ala Ile Val Arg Phe Phe Ser
 110 115 120
 Arg Phe Thr Glu Val Arg Glu Phe Ala Ile Val Pro Leu His Ala
 125 130 135
 Ala Pro Gly Asp Ala Val Ala Glu Ile Asp Ala Leu Tyr Asp Val
 140 145 150
 Tyr Leu Asp Val Gln Glu Lys Trp Gly Leu Glu Asp Val Met Leu
 155 160 165
 Met Gly Asp Phe Asn Ala Gly Cys Ser Tyr Val Arg Pro Ser Gln
 170 175 180
 Trp Ser Ser Ile Arg Leu Trp Thr Ser Pro Thr Phe Gln Trp Leu
 185 190 195
 Ile Pro Asp Ser Ala Asp Thr Thr Ala Thr Pro Thr His Cys Ala
 200 205 210
 Tyr Asp Arg Ile Val Val Ala Gly Met Leu Leu Arg Gly Ala Val
 215 220 225
 Val Pro Asp Ser Ala Leu Pro Phe Asn Phe Gln Ala Ala Tyr Gly
 230 235 240
 Leu Ser Asp Gln Leu Ala Gln Ala Ile Ser Asp His Tyr Pro Val
 245 250 255
 Glu Val Met Leu Lys
 260

(2) SEQ ID NO : 30 についての情報 :

(i) 配列の特徴 :

(A) 長さ : 260 アミノ酸

(B) 型 : アミノ酸

(D) トポロジー : 直鎖状

(x i) 配列の記載 : SEQ ID NO : 30 :

Leu Lys Ile Ala Ala Phe Asn Ile Gln Thr Phe Gly Glu Thr Lys
 1 5 10 15

| | | | |
|---|-----|-----|-----|
| Met Ser Asn Ala Thr Leu Val Ser Tyr Ile Val Gln Ile Leu Ser | 20 | 25 | 30 |
| Arg Tyr Asp Ile Ala Leu Val Gln Glu Val Arg Asp Ser His Cys | 35 | 40 | 45 |
| Thr Ala Val Gly Lys Leu Leu Asp Asn Leu Asn Gln Asp Ala Pro | 50 | 55 | 60 |
| Asp Thr Tyr His Tyr Val Val Ser Glu Pro Leu Gly Arg Asn Ser | 65 | 70 | 75 |
| Tyr Lys Glu Arg Tyr Leu Phe Val Tyr Arg Pro Asp Gln Val Ser | 80 | 85 | 90 |
| Ala Val Asp Ser Tyr Tyr Tyr Asp Asp Gly Cys Glu Pro Cys Gly | 95 | 100 | 105 |
| Asn Asp Thr Phe Asn Arg Glu Pro Ala Ile Val Arg Phe Phe Ser | 110 | 115 | 120 |
| Arg Phe Thr Glu Val Arg Glu Phe Ala Ile Val Pro Leu His Ala | 125 | 130 | 135 |
| Ala Pro Gly Asp Ala Val Ala Glu Ile Asp Ala Leu Tyr Asp Val | 140 | 145 | 150 |
| Tyr Leu Asp Val Gln Glu Lys Trp Gly Leu Glu Asp Val Met Leu | 155 | 160 | 165 |
| Met Gly Asp Phe Asn Ala Gly Cys Ser Tyr Val Arg Pro Ser Gln | 170 | 175 | 180 |
| Trp Ser Ser Ile Arg Leu Trp Thr Ser Pro Thr Phe Gln Trp Leu | 185 | 190 | 195 |
| Ile Pro Asp Ser Ala Asp Thr Thr Ala Thr Pro Thr His Cys Ala | 200 | 205 | 210 |
| Tyr Asp Arg Ile Val Val Ala Gly Met Leu Leu Arg Gly Ala Val | 215 | 220 | 225 |
| Val Pro Asp Ser Ala Leu Pro Phe Asn Phe Gln Ala Ala Tyr Gly | 230 | 235 | 240 |
| Leu Ser Asp Gln Leu Ala Gln Ala Ile Ser Asp His Tyr Pro Val | 245 | 250 | 255 |
| Glu Val Met Leu Lys | 260 | | |

(2) S E Q I D N O : 3 1 についての情報 :

(1) 配列の特徴 :

(A) 長さ : 2 6 0 アミノ酸

(B) 型 : アミノ酸

(D) トポロジー : 直鎖状

(x i) 配列の記載 : S E Q I D N O : 3 1 :

| | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|----|
| Leu | Lys | Ile | Ala | Ala | Phe | Asn | Ile | Gln | Thr | Phe | Gly | Glu | Thr | Lys | 1 | 5 | 10 | 15 |
| Met | Ser | Asn | Ala | Thr | Leu | Val | Ser | Tyr | Ile | Val | Gln | Ile | Leu | Ser | 20 | 25 | 30 | |
| Arg | Tyr | Asp | Ile | Ala | Leu | Val | Gln | Glu | Val | Arg | Asp | Ser | His | Lys | 35 | 40 | 45 | |
| Thr | Ala | Val | Gly | Lys | Leu | Leu | Asp | Asn | Leu | Asn | Gln | Asp | Ala | Pro | 50 | 55 | 60 | |
| Asp | Thr | Tyr | His | Tyr | Val | Val | Ser | Glu | Pro | Leu | Gly | Arg | Asn | Ser | 65 | 70 | 75 | |
| Tyr | Lys | Glu | Arg | Tyr | Leu | Phe | Val | Tyr | Arg | Pro | Asp | Gln | Val | Ser | 80 | 85 | 90 | |
| Ala | Val | Asp | Ser | Tyr | Tyr | Tyr | Asp | Asp | Gly | Cys | Glu | Pro | Cys | Gly | 95 | 100 | 105 | |
| Asn | Asp | Thr | Phe | Asn | Arg | Glu | Pro | Ala | Ile | Val | Arg | Phe | Phe | Ser | 110 | 115 | 120 | |
| Arg | Phe | Thr | Glu | Val | Arg | Glu | Phe | Ala | Ile | Val | Pro | Leu | His | Ala | 125 | 130 | 135 | |
| Ala | Pro | Gly | Asp | Ala | Val | Ala | Glu | Ile | Asp | Ala | Leu | Tyr | Asp | Val | 140 | 145 | 150 | |
| Tyr | Leu | Asp | Val | Gln | Glu | Lys | Trp | Gly | Leu | Glu | Asp | Val | Met | Leu | 155 | 160 | 165 | |
| Met | Gly | Asp | Phe | Asn | Ala | Gly | Cys | Ser | Tyr | Val | Arg | Pro | Ser | Gln | 170 | 175 | 180 | |
| Trp | Ser | Ser | Ile | Arg | Leu | Trp | Thr | Ser | Pro | Thr | Phe | Gln | Trp | Leu | 185 | 190 | 195 | |
| Ile | Pro | Asp | Ser | Ala | Asp | Thr | Thr | Ala | Thr | Pro | Thr | His | Cys | Ala | 200 | 205 | 210 | |
| Tyr | Asp | Arg | Ile | Val | Val | Ala | Gly | Met | Leu | Leu | Arg | Gly | Ala | Val | 215 | 220 | 225 | |
| Val | Pro | Asp | Ser | Ala | Leu | Pro | Phe | Asn | Phe | Gln | Ala | Ala | Tyr | Gly | 230 | 235 | 240 | |
| Leu | Ser | Asp | Gln | Leu | Ala | Gln | Ala | Ile | Ser | Asp | His | Tyr | Pro | Val | 245 | 250 | 255 | |
| Glu | Val | Met | Leu | Lys | 260 | | | | | | | | | | | | | |

(2) S E Q I D N O : 3 2 についての情報 :

(i) 配列の特徴 :

(A) 長さ : 260 アミノ酸

(B) 型 : アミノ酸

(D) トポロジー : 直鎖状

(x i) 配列の記載 : S E Q I D N O : 3 2 :

| | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|----|
| Leu | Lys | Ile | Ala | Ala | Phe | Asn | Ile | Gln | Thr | Phe | Gly | Glu | Thr | Lys | 1 | 5 | 10 | 15 |
| Met | Ser | Asn | Ala | Thr | Leu | Val | Ser | Tyr | Ile | Val | Gln | Ile | Leu | Ser | 20 | 25 | 30 | |
| Arg | Tyr | Asp | Ile | Ala | Leu | Val | Gln | Glu | Val | Arg | Asp | Ser | His | Arg | 35 | 40 | 45 | |
| Thr | Ala | Val | Gly | Lys | Leu | Leu | Asp | Asn | Leu | Asn | Gln | Asp | Ala | Pro | 50 | 55 | 60 | |
| Asp | Thr | Tyr | His | Tyr | Val | Val | Ser | Glu | Pro | Leu | Gly | Arg | Asn | Ser | 65 | 70 | 75 | |
| Tyr | Lys | Glu | Arg | Tyr | Leu | Phe | Val | Tyr | Arg | Pro | Asp | Gln | Val | Ser | 80 | 85 | 90 | |
| Ala | Val | Asp | Ser | Tyr | Tyr | Tyr | Asp | Asp | Gly | Cys | Glu | Pro | Cys | Gly | 95 | 100 | 105 | |
| Asn | Asp | Thr | Phe | Asn | Arg | Glu | Pro | Ala | Ile | Val | Arg | Phe | Phe | Ser | 110 | 115 | 120 | |
| Arg | Phe | Thr | Glu | Val | Arg | Glu | Phe | Ala | Ile | Val | Pro | Leu | His | Ala | 125 | 130 | 135 | |
| Ala | Pro | Gly | Asp | Ala | Val | Ala | Glu | Ile | Asp | Ala | Leu | Tyr | Asp | Val | 140 | 145 | 150 | |
| Tyr | Leu | Asp | Val | Gln | Glu | Lys | Trp | Gly | Leu | Glu | Asp | Val | Met | Leu | 155 | 160 | 165 | |
| Met | Gly | Asp | Phe | Asn | Ala | Gly | Cys | Ser | Tyr | Val | Arg | Pro | Ser | Gln | 170 | 175 | 180 | |
| Trp | Ser | Ser | Ile | Arg | Leu | Trp | Thr | Ser | Pro | Thr | Phe | Gln | Trp | Leu | 185 | 190 | 195 | |
| Ile | Pro | Asp | Ser | Ala | Asp | Thr | Thr | Ala | Thr | Pro | Thr | His | Cys | Ala | 200 | 205 | 210 | |
| Tyr | Asp | Arg | Ile | Val | Val | Ala | Gly | Met | Leu | Leu | Arg | Gly | Ala | Val | 215 | 220 | 225 | |
| Val | Pro | Asp | Ser | Ala | Leu | Pro | Phe | Asn | Phe | Gln | Ala | Ala | Tyr | Gly | 230 | 235 | 240 | |
| Leu | Ser | Asp | Gln | Leu | Ala | Gln | Ala | Ile | Ser | Asp | His | Tyr | Pro | Val | 245 | 250 | 255 | |

Glu Val Met Leu Lys
260

(2) S E Q I D N O : 3 3 についての情報 :

(i) 配列の特徴 :

(A) 長さ : 2 6 0 アミノ酸

(B) 型 : アミノ酸

(D) トポロジー : 直鎖状

(x i) 配列の記載 : S E Q I D N O : 3 3 :

| | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|----|
| Leu | Lys | Ile | Ala | Ala | Phe | Asn | Ile | Gln | Thr | Phe | Gly | Glu | Thr | Lys | 1 | 5 | 10 | 15 |
| Met | Ser | Asn | Ala | Thr | Leu | Val | Ser | Tyr | Ile | Val | Gln | Ile | Leu | Ser | 20 | 25 | 30 | |
| Arg | Tyr | Asp | Ile | Ala | Leu | Val | Gln | Glu | Val | Arg | Asp | Ser | His | Leu | 35 | 40 | 45 | |
| Thr | Ala | Cys | Gly | Lys | Leu | Leu | Asp | Asn | Leu | Asn | Gln | Asp | Ala | Pro | 50 | 55 | 60 | |
| Asp | Thr | Tyr | His | Tyr | Val | Val | Ser | Glu | Pro | Leu | Gly | Arg | Asn | Ser | 65 | 70 | 75 | |
| Tyr | Lys | Glu | Arg | Tyr | Leu | Phe | Val | Tyr | Arg | Pro | Asp | Gln | Val | Ser | 80 | 85 | 90 | |
| Ala | Val | Asp | Ser | Tyr | Tyr | Tyr | Asp | Asp | Gly | Cys | Glu | Pro | Cys | Gly | 95 | 100 | 105 | |
| Asn | Asp | Thr | Phe | Asn | Arg | Glu | Pro | Ala | Ile | Val | Arg | Phe | Phe | Ser | 110 | 115 | 120 | |
| Arg | Phe | Thr | Glu | Val | Arg | Glu | Phe | Ala | Ile | Val | Pro | Leu | His | Ala | 125 | 130 | 135 | |
| Ala | Pro | Gly | Asp | Ala | Val | Ala | Glu | Ile | Asp | Ala | Leu | Tyr | Asp | Val | 140 | 145 | 150 | |
| Tyr | Leu | Asp | Val | Gln | Glu | Lys | Trp | Gly | Leu | Glu | Asp | Val | Met | Leu | 155 | 160 | 165 | |
| Met | Gly | Asp | Phe | Asn | Ala | Gly | Cys | Ser | Tyr | Val | Arg | Pro | Ser | Gln | 170 | 175 | 180 | |
| Trp | Ser | Ser | Ile | Arg | Leu | Trp | Thr | Ser | Pro | Thr | Phe | Gln | Trp | Leu | 185 | 190 | 195 | |
| Ile | Pro | Asp | Ser | Ala | Asp | Thr | Thr | Ala | Thr | Pro | Thr | His | Cys | Ala | 200 | 205 | 210 | |
| Tyr | Asp | Arg | Ile | Val | Val | Ala | Gly | Met | Leu | Leu | Arg | Gly | Ala | Val | 215 | 220 | 225 | |

Val Pro Asp Ser Ala Leu Pro Phe Asn Phe Gln Ala Ala Tyr Gly
 230 235 240

Leu Ser Asp Gln Leu Ala Gln Ala Ile Ser Asp His Tyr Pro Val
 245 250 255

Glu Val Met Leu Lys
 260

(2) S E Q I D N O : 3 4 についての情報 :

(i) 配列の特徴 :

(A) 長さ : 260 アミノ酸

(B) 型 : アミノ酸

(D) トポロジー : 直鎖状

(x i) 配列の記載 : S E Q I D N O : 3 4 :

Leu Lys Ile Ala Ala Phe Asn Ile Gln Thr Phe Gly Glu Thr Lys
 1 5 10 15

Met Ser Asn Ala Thr Leu Val Ser Tyr Ile Val Gln Ile Leu Ser
 20 25 30

Arg Tyr Asp Ile Ala Leu Val Gln Glu Val Arg Asp Ser His Leu
 35 40 45

Thr Ala Lys Gly Lys Leu Leu Asp Asn Leu Asn Gln Asp Ala Pro
 50 55 60

Asp Thr Tyr His Tyr Val Val Ser Glu Pro Leu Gly Arg Asn Ser
 65 70 75

Tyr Lys Glu Arg Tyr Leu Phe Val Tyr Arg Pro Asp Gln Val Ser
 80 85 90

Ala Val Asp Ser Tyr Tyr Tyr Asp Asp Gly Cys Glu Pro Cys Gly
 95 100 105

Asn Asp Thr Phe Asn Arg Glu Pro Ala Ile Val Arg Phe Phe Ser
 110 115 120

Arg Phe Thr Glu Val Arg Glu Phe Ala Ile Val Pro Leu His Ala
 125 130 135

Ala Pro Gly Asp Ala Val Ala Glu Ile Asp Ala Leu Tyr Asp Val
 140 145 150

Tyr Leu Asp Val Gln Glu Lys Trp Gly Leu Glu Asp Val Met Leu
 155 160 165

Met Gly Asp Phe Asn Ala Gly Cys Ser Tyr Val Arg Pro Ser Gln
 170 175 180

Trp Ser Ser Ile Arg Leu Trp Thr Ser Pro Thr Phe Gln Trp Leu
 185 190 195

Ile Pro Asp Ser Ala Asp Thr Thr Ala Thr Pro Thr His Cys Ala
 200 205 210

Tyr Asp Arg Ile Val Val Ala Gly Met Leu Leu Arg Gly Ala Val
 215 220 225

Val Pro Asp Ser Ala Leu Pro Phe Asn Phe Gln Ala Ala Tyr Gly
 230 235 240

Leu Ser Asp Gln Leu Ala Gln Ala Ile Ser Asp His Tyr Pro Val
 245 250 255

Glu Val Met Leu Lys
 260

(2) S E Q I D N O : 3 5 についての情報 :

(i) 配列の特徴 :

(A) 長さ : 2 6 0 アミノ酸

(B) 型 : アミノ酸

(D) トポロジー : 直鎖状

(x i) 配列の記載 : S E Q I D N O : 3 5 :

Leu Lys Ile Ala Ala Phe Asn Ile Gln Thr Phe Gly Glu Thr Lys
 1 5 10 15

Met Ser Asn Ala Thr Leu Val Ser Tyr Ile Val Gln Ile Leu Ser
 20 25 30

Arg Tyr Asp Ile Ala Leu Val Gln Glu Val Arg Asp Ser His Leu
 35 40 45

Thr Ala Val Cys Lys Leu Leu Asp Asn Leu Asn Gln Asp Ala Pro
 50 55 60

Asp Thr Tyr His Tyr Val Val Ser Glu Pro Leu Gly Arg Asn Ser
 65 70 75

Tyr Lys Glu Arg Tyr Leu Phe Val Tyr Arg Pro Asp Gln Val Ser
 80 85 90

Ala Val Asp Ser Tyr Tyr Tyr Asp Asp Gly Cys Glu Pro Cys Gly
 95 100 105

Asn Asp Thr Phe Asn Arg Glu Pro Ala Ile Val Arg Phe Phe Ser
 110 115 120

Arg Phe Thr Glu Val Arg Glu Phe Ala Ile Val Pro Leu His Ala
 125 130 135

Ala Pro Gly Asp Ala Val Ala Glu Ile Asp Ala Leu Tyr Asp Val
 140 145 150

Tyr Leu Asp Val Gln Glu Lys Trp Gly Leu Glu Asp Val Met Leu
 155 160 165

Met Gly Asp Phe Asn Ala Gly Cys Ser Tyr Val Arg Pro Ser Gln
170 175 180

Trp Ser Ser Ile Arg Leu Trp Thr Ser Pro Thr Phe Gln Trp Leu
185 190 195

Ile Pro Asp Ser Ala Asp Thr Thr Ala Thr Pro Thr His Cys Ala
200 205 210

Tyr Asp Arg Ile Val Val Ala Gly Met Leu Leu Arg Gly Ala Val
215 220 225

Val Pro Asp Ser Ala Leu Pro Phe Asn Phe Gln Ala Ala Tyr Gly
230 235 240

Leu Ser Asp Gln Leu Ala Gln Ala Ile Ser Asp His Tyr Pro Val
245 250 255

Glu Val Met Leu Lys
260

2) SEQ ID NO: 36 についての情報:

(1) 配列の特徴:

(A) 長さ: 260 アミノ酸

(B) 型: アミノ酸

(D) トポロジー: 直鎖状

(x i) 配列の記載: SEQ ID NO: 36:

Leu Lys Ile Ala Ala Phe Asn Ile Gln Thr Phe Gly Glu Thr Lys
1 5 10 15

Met Ser Asn Ala Thr Leu Val Ser Tyr Ile Val Gln Ile Leu Ser
20 25 30

Arg Tyr Asp Ile Ala Leu Val Gln Glu Val Arg Asp Ser His Leu
35 40 45

Thr Ala Val Ile Lys Leu Leu Asp Asn Leu Asn Gln Asp Ala Pro
50 55 60

Asp Thr Tyr His Tyr Val Val Ser Glu Pro Leu Gly Arg Asn Ser
65 70 75

Tyr Lys Glu Arg Tyr Leu Phe Val Tyr Arg Pro Asp Gln Val Ser
80 85 90

Ala Val Asp Ser Tyr Tyr Tyr Asp Asp Gly Cys Glu Pro Cys Gly
95 100 105

Asn Asp Thr Phe Asn Arg Glu Pro Ala Ile Val Arg Phe Phe Ser
110 115 120

Arg Phe Thr Glu Val Arg Glu Phe Ala Ile Val Pro His Ala
125 130 135

Ala Pro Gly Asp Ala Val Ala Glu Ile Asp Ala Leu Tyr Asp Val
140 145 150

Tyr Leu Asp Val Gln Glu Lys Trp Gly Leu Glu Asp Val Met Leu
155 160 165

Met Gly Asp Phe Asn Ala Gly Cys Ser Tyr Val Arg Pro Ser Gln
170 175 180

Trp Ser Ser Ile Arg Leu Trp Thr Ser Pro Thr Phe Gln Trp Leu
185 190 195

Ile Pro Asp Ser Ala Asp Thr Thr Ala Thr Pro Thr His Cys Ala
200 205 210

Tyr Asp Arg Ile Val Val Ala Gly Met Leu Leu Arg Gly Ala Val
215 220 225

Val Pro Asp Ser Ala Leu Pro Phe Asn Phe Gln Ala Ala Tyr Gly
230 235 240

Leu Ser Asp Gln Leu Ala Gln Ala Ile Ser Asp His Tyr Pro Val
245 250 255

Glu Val Met Leu Lys
260

2) SEQ ID NO: 37 についての情報:

(1) 配列の特徴:

(A) 長さ: 260 アミノ酸

(B) 型: アミノ酸

(C) トポロジー: 直鎖状

(D) 配列の記載: SEQ ID NO: 37:

Leu Lys Ile Ala Ala Phe Asn Ile Gln Thr Phe Gly Glu Thr Lys
1 5 10 15

Met Ser Asn Ala Thr Leu Val Ser Tyr Ile Val Gln Ile Leu Ser
20 25 30

Arg Tyr Asp Ile Ala Leu Val Gln Glu Val Arg Asp Ser His Leu
35 40 45

Thr Ala Val Lys Lys Leu Leu Asp Asn Leu Asn Gln Asp Ala Pro
50 55 60

Asp Thr Tyr His Tyr Val Val Ser Glu Pro Leu Gly Arg Asn Ser
65 70 75

Tyr Lys Glu Arg Tyr Leu Phe Val Tyr Arg Pro Asp Gln Val Ser
80 85 90

Ala Val Asp Ser Tyr Tyr Tyr Asp Asp Gly Cys Glu Pro Cys Gly
95 100 105

Asn Asp Thr Phe Asn Arg Glu Pro Ala Ile Val Arg Phe Phe Ser
 110 115 120
 Arg Phe Thr Glu Val Arg Glu Phe Ala Ile Val Pro Leu His Ala
 125 130 135
 Ala Pro Gly Asp Ala Val Ala Glu Ile Asp Ala Leu Tyr Asp Val
 140 145 150
 Tyr Leu Asp Val Gln Glu Lys Trp Gly Leu Glu Asp Val Met Leu
 155 160 165
 Met Gly Asp Phe Asn Ala Gly Cys Ser Tyr Val Arg Pro Ser Gln
 170 175 180
 Trp Ser Ser Ile Arg Leu Trp Thr Ser Pro Thr Phe Gln Trp Leu
 185 190 195
 Ile Pro Asp Ser Ala Asp Thr Thr Ala Thr Pro Thr His Cys Ala
 200 205 210
 Tyr Asp Arg Ile Val Val Ala Gly Met Leu Leu Arg Gly Ala Val
 215 220 225
 Val Pro Asp Ser Ala Leu Pro Phe Asn Phe Gln Ala Ala Tyr Gly
 230 235 240
 Leu Ser Asp Gln Leu Ala Gln Ala Ile Ser Asp His Tyr Pro Val
 245 250 255
 Glu Val Met Leu Lys
 260

(2) SEQ ID NO : 38 についての情報 :

(i) 配列の特徴 :

(A) 長さ : 260 アミノ酸

(B) 型 : アミノ酸

(D) トポロジー : 直鎖状

(x i) 配列の記載 : SEQ ID NO : 38 :

Leu Lys Ile Ala Ala Phe Asn Ile Gln Thr Phe Gly Glu Thr Lys
 1 5 10 15
 Met Ser Asn Ala Thr Leu Val Ser Tyr Ile Val Gln Ile Leu Ser
 20 25 30
 Arg Tyr Asp Ile Ala Leu Val Gln Glu Val Arg Asp Ser His Leu
 35 40 45
 Thr Ala Val Arg Lys Leu Leu Asp Asn Leu Asn Gln Asp Ala Pro
 50 55 60
 Asp Thr Tyr His Tyr Val Val Ser Glu Pro Leu Gly Arg Asn Ser
 65 70 75

| | | | |
|---|-----|-----|-----|
| Tyr Lys Glu Arg Tyr Leu Phe Val Tyr Arg Pro Asp Gln Val Ser | 80 | 85 | 90 |
| Ala Val Asp Ser Tyr Tyr Tyr Asp Asp Gly Cys Glu Pro Cys Gly | 95 | 100 | 105 |
| Asn Asp Thr Phe Asn Arg Glu Pro Ala Ile Val Arg Phe Phe Ser | 110 | 115 | 120 |
| Arg Phe Thr Glu Val Arg Glu Phe Ala Ile Val Pro Leu His Ala | 125 | 130 | 135 |
| Ala Pro Gly Asp Ala Val Ala Glu Ile Asp Ala Leu Tyr Asp Val | 140 | 145 | 150 |
| Tyr Leu Asp Val Gln Glu Lys Trp Gly Leu Glu Asp Val Met Leu | 155 | 160 | 165 |
| Met Gly Asp Phe Asn Ala Gly Cys Ser Tyr Val Arg Pro Ser Gln | 170 | 175 | 180 |
| Trp Ser Ser Ile Arg Leu Trp Thr Ser Pro Thr Phe Gln Trp Leu | 185 | 190 | 195 |
| Ile Pro Asp Ser Ala Asp Thr Thr Ala Thr Pro Thr His Cys Ala | 200 | 205 | 210 |
| Tyr Asp Arg Ile Val Val Ala Gly Met Leu Leu Arg Gly Ala Val | 215 | 220 | 225 |
| Val Pro Asp Ser Ala Leu Pro Phe Asn Phe Gln Ala Ala Tyr Gly | 230 | 235 | 240 |
| Leu Ser Asp Gln Leu Ala Gln Ala Ile Ser Asp His Tyr Pro Val | 245 | 250 | 255 |
| Glu Val Met Leu Lys | 260 | | |

(2) S E Q I D N O : 3 9 についての情報 :

(i) 配列の特徴 :

(A) 長さ : 260 アミノ酸

(B) 型 : アミノ酸

(D) トポロジー : 直鎖状

(x i) 配列の記載 : S E Q I D N O : 3 9 :

| | | | | |
|---|----|----|----|----|
| Leu Lys Ile Ala Ala Phe Asn Ile Gln Thr Phe Gly Glu Thr Lys | 1 | 5 | 10 | 15 |
| Met Ser Asn Ala Thr Leu Val Ser Tyr Ile Val Gln Ile Leu Ser | 20 | 25 | 30 | |
| Arg Tyr Asp Ile Ala Leu Val Gln Glu Val Arg Asp Ser His Leu | 35 | 40 | 45 | |

| | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Thr | Ala | Val | Tyr | Lys | Leu | Leu | Asp | Asn | Leu | Asn | Gln | Asp | Ala | Pro | 50 | 55 | 60 |
| Asp | Thr | Tyr | His | Tyr | Val | Val | Ser | Glu | Pro | Leu | Gly | Arg | Asn | Ser | 65 | 70 | 75 |
| Tyr | Lys | Glu | Arg | Tyr | Leu | Phe | Val | Tyr | Arg | Pro | Asp | Gln | Val | Ser | 80 | 85 | 90 |
| Ala | Val | Asp | Ser | Tyr | Tyr | Tyr | Asp | Asp | Gly | Cys | Glu | Pro | Cys | Gly | 95 | 100 | 105 |
| Asn | Asp | Thr | Phe | Asn | Arg | Glu | Pro | Ala | Ile | Val | Arg | Phe | Phe | Ser | 110 | 115 | 120 |
| Arg | Phe | Thr | Glu | Val | Arg | Glu | Phe | Ala | Ile | Val | Pro | Leu | His | Ala | 125 | 130 | 135 |
| Ala | Pro | Gly | Asp | Ala | Val | Ala | Glu | Ile | Asp | Ala | Leu | Tyr | Asp | Val | 140 | 145 | 150 |
| Tyr | Leu | Asp | Val | Gln | Glu | Lys | Trp | Gly | Leu | Glu | Asp | Val | Met | Leu | 155 | 160 | 165 |
| Met | Gly | Asp | Phe | Asn | Ala | Gly | Cys | Ser | Tyr | Val | Arg | Pro | Ser | Gln | 170 | 175 | 180 |
| Trp | Ser | Ser | Ile | Arg | Leu | Trp | Thr | Ser | Pro | Thr | Phe | Gln | Trp | Leu | 185 | 190 | 195 |
| Ile | Pro | Asp | Ser | Ala | Asp | Thr | Thr | Ala | Thr | Pro | Thr | His | Cys | Ala | 200 | 205 | 210 |
| Tyr | Asp | Arg | Ile | Val | Val | Ala | Gly | Met | Leu | Leu | Arg | Gly | Ala | Val | 215 | 220 | 225 |
| Val | Pro | Asp | Ser | Ala | Leu | Pro | Phe | Asn | Phe | Gln | Ala | Ala | Tyr | Gly | 230 | 235 | 240 |
| Leu | Ser | Asp | Gln | Leu | Ala | Gln | Ala | Ile | Ser | Asp | His | Tyr | Pro | Val | 245 | 250 | 255 |
| Glu | Val | Met | Leu | Lys | | | | | | | | | | | 260 | | |

(2) S E Q I D N O : 4 0 についての情報 :

(i) 配列の特徴 :

(A) 長さ : 260 アミノ酸

(B) 型 : アミノ酸

(D) トポロジー : 直鎖状

(x i) 配列の記載 : S E Q I D N O : 4 0 :

| | | | | | | | | | | | | | | |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Leu | Lys | Ile | Ala | Ala | Phe | Asn | Ile | Gln | Thr | Phe | Gly | Glu | Thr | Lys |
| 1 | | | | | | | 5 | | | 10 | | | | 15 |

| | | | |
|---|-----|-----|-----|
| Met Ser Asn Ala Thr Leu Val Ser Tyr Ile Val Gln Ile Leu Ser | 20 | 25 | 30 |
| Arg Tyr Asp Ile Ala Leu Val Gln Glu Val Arg Asp Ser His Leu | 35 | 40 | 45 |
| Thr Ala Val Gly Lys Leu Cys Asp Asn Leu Asn Gln Asp Ala Pro | 50 | 55 | 60 |
| Asp Thr Tyr His Tyr Val Val Ser Glu Pro Leu Gly Arg Asn Ser | 65 | 70 | 75 |
| Tyr Lys Glu Arg Tyr Leu Phe Val Tyr Arg Pro Asp Gln Val Ser | 80 | 85 | 90 |
| Ala Val Asp Ser Tyr Tyr Tyr Asp Asp Gly Cys Glu Pro Cys Gly | 95 | 100 | 105 |
| Asn Asp Thr Phe Asn Arg Glu Pro Ala Ile Val Arg Phe Phe Ser | 110 | 115 | 120 |
| Arg Phe Thr Glu Val Arg Glu Phe Ala Ile Val Pro Leu His Ala | 125 | 130 | 135 |
| Ala Pro Gly Asp Ala Val Ala Glu Ile Asp Ala Leu Tyr Asp Val | 140 | 145 | 150 |
| Tyr Leu Asp Val Gln Glu Lys Trp Gly Leu Glu Asp Val Met Leu | 155 | 160 | 165 |
| Met Gly Asp Phe Asn Ala Gly Cys Ser Tyr Val Arg Pro Ser Gln | 170 | 175 | 180 |
| Trp Ser Ser Ile Arg Leu Trp Thr Ser Pro Thr Phe Gln Trp Leu | 185 | 190 | 195 |
| Ile Pro Asp Ser Ala Asp Thr Thr Ala Thr Pro Thr His Cys Ala | 200 | 205 | 210 |
| Tyr Asp Arg Ile Val Val Ala Gly Met Leu Leu Arg Gly Ala Val | 215 | 220 | 225 |
| Val Pro Asp Ser Ala Leu Pro Phe Asn Phe Gln Ala Ala Tyr Gly | 230 | 235 | 240 |
| Leu Ser Asp Gln Leu Ala Gln Ala Ile Ser Asp His Tyr Pro Val | 245 | 250 | 255 |
| Glu Val Met Leu Lys | 260 | | |

(2) S E Q I D N O : 4 1 についての情報 :

(i) 配列の特徴 :

(A) 長さ : 260 アミノ酸

(B) 型 : アミノ酸

(D) トポロジー : 直鎖状

(x i) 配列の記載 : S E Q I D N O : 4 1 :

| | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|----|
| Leu | Lys | Ile | Ala | Ala | Phe | Asn | Ile | Gln | Thr | Phe | Gly | Glu | Thr | Lys | 1 | 5 | 10 | 15 |
| Met | Ser | Asn | Ala | Thr | Leu | Val | Ser | Tyr | Ile | Val | Gln | Ile | Leu | Ser | 20 | 25 | 30 | |
| Arg | Tyr | Asp | Ile | Ala | Leu | Val | Gln | Glu | Val | Arg | Asp | Ser | His | Leu | 35 | 40 | 45 | |
| Thr | Ala | Val | Gly | Lys | Leu | Lys | Asp | Asn | Leu | Asn | Gln | Asp | Ala | Pro | 50 | 55 | 60 | |
| Asp | Thr | Tyr | His | Tyr | Val | Val | Ser | Glu | Pro | Leu | Gly | Arg | Asn | Ser | 65 | 70 | 75 | |
| Tyr | Lys | Glu | Arg | Tyr | Leu | Phe | Val | Tyr | Arg | Pro | Asp | Gln | Val | Ser | 80 | 85 | 90 | |
| Ala | Val | Asp | Ser | Tyr | Tyr | Tyr | Asp | Asp | Gly | Cys | Glu | Pro | Cys | Gly | 95 | 100 | 105 | |
| Asn | Asp | Thr | Phe | Asn | Arg | Glu | Pro | Ala | Ile | Val | Arg | Phe | Phe | Ser | 110 | 115 | 120 | |
| Arg | Phe | Thr | Glu | Val | Arg | Glu | Phe | Ala | Ile | Val | Pro | Leu | His | Ala | 125 | 130 | 135 | |
| Ala | Pro | Gly | Asp | Ala | Val | Ala | Glu | Ile | Asp | Ala | Leu | Tyr | Asp | Val | 140 | 145 | 150 | |
| Tyr | Leu | Asp | Val | Gln | Glu | Lys | Trp | Gly | Leu | Glu | Asp | Val | Met | Leu | 155 | 160 | 165 | |
| Met | Gly | Asp | Phe | Asn | Ala | Gly | Cys | Ser | Tyr | Val | Arg | Pro | Ser | Gln | 170 | 175 | 180 | |
| Trp | Ser | Ser | Ile | Arg | Leu | Trp | Thr | Ser | Pro | Thr | Phe | Gln | Trp | Leu | 185 | 190 | 195 | |
| Ile | Pro | Asp | Ser | Ala | Asp | Thr | Thr | Ala | Thr | Pro | Thr | His | Cys | Ala | 200 | 205 | 210 | |
| Tyr | Asp | Arg | Ile | Val | Val | Ala | Gly | Met | Leu | Leu | Arg | Gly | Ala | Val | 215 | 220 | 225 | |
| Val | Pro | Asp | Ser | Ala | Leu | Pro | Phe | Asn | Phe | Gln | Ala | Ala | Tyr | Gly | 230 | 235 | 240 | |
| Leu | Ser | Asp | Gln | Leu | Ala | Gln | Ala | Ile | Ser | Asp | His | Tyr | Pro | Val | 245 | 250 | 255 | |
| Glu | Val | Met | Leu | Lys | 260 | | | | | | | | | | | | | |

(2) S E Q I D N O : 4 2 についての情報 :

(i) 配列の特徴 :

(A) 長さ : 260 アミノ酸

(B) 型 : アミノ酸

(D) トポロジー : 直鎖状

(x i) 配列の記載 : S E Q I D N O : 4 2 :

| | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|----|
| Leu | Lys | Ile | Ala | Ala | Phe | Asn | Ile | Gln | Thr | Phe | Gly | Glu | Thr | Lys | 1 | 5 | 10 | 15 |
| Met | Ser | Asn | Ala | Thr | Leu | Val | Ser | Tyr | Ile | Val | Gln | Ile | Leu | Ser | 20 | 25 | 30 | |
| Arg | Tyr | Asp | Ile | Ala | Leu | Val | Gln | Glu | Val | Arg | Asp | Ser | His | Leu | 35 | 40 | 45 | |
| Thr | Ala | Val | Gly | Lys | Leu | Met | Asp | Asn | Leu | Asn | Gln | Asp | Ala | Pro | 50 | 55 | 60 | |
| Asp | Thr | Tyr | His | Tyr | Val | Val | Ser | Glu | Pro | Leu | Gly | Arg | Asn | Ser | 65 | 70 | 75 | |
| Tyr | Lys | Glu | Arg | Tyr | Leu | Phe | Val | Tyr | Arg | Pro | Asp | Gln | Val | Ser | 80 | 85 | 90 | |
| Ala | Val | Asp | Ser | Tyr | Tyr | Tyr | Asp | Asp | Gly | Cys | Glu | Pro | Cys | Gly | 95 | 100 | 105 | |
| Asn | Asp | Thr | Phe | Asn | Arg | Glu | Pro | Ala | Ile | Val | Arg | Phe | Phe | Ser | 110 | 115 | 120 | |
| Arg | Phe | Thr | Glu | Val | Arg | Glu | Phe | Ala | Ile | Val | Pro | Leu | His | Ala | 125 | 130 | 135 | |
| Ala | Pro | Gly | Asp | Ala | Val | Ala | Glu | Ile | Asp | Ala | Leu | Tyr | Asp | Val | 140 | 145 | 150 | |
| Tyr | Leu | Asp | Val | Gln | Glu | Lys | Trp | Gly | Leu | Glu | Asp | Val | Met | Leu | 155 | 160 | 165 | |
| Met | Gly | Asp | Phe | Asn | Ala | Gly | Cys | Ser | Tyr | Val | Arg | Pro | Ser | Gln | 170 | 175 | 180 | |
| Trp | Ser | Ser | Ile | Arg | Leu | Trp | Thr | Ser | Pro | Thr | Phe | Gln | Trp | Leu | 185 | 190 | 195 | |
| Ile | Pro | Asp | Ser | Ala | Asp | Thr | Thr | Ala | Thr | Pro | Thr | His | Cys | Ala | 200 | 205 | 210 | |
| Tyr | Asp | Arg | Ile | Val | Val | Ala | Gly | Met | Leu | Leu | Arg | Gly | Ala | Val | 215 | 220 | 225 | |
| Val | Pro | Asp | Ser | Ala | Leu | Pro | Phe | Asn | Phe | Gln | Ala | Ala | Tyr | Gly | 230 | 235 | 240 | |
| Leu | Ser | Asp | Gln | Leu | Ala | Gln | Ala | Ile | Ser | Asp | His | Tyr | Pro | Val | 245 | 250 | 255 | |

Glu Val Met Leu Lys
260

(2) S E Q I D N O : 4 3 についての情報 :

(i) 配列の特徴 :

(A) 長さ : 2 6 0 アミノ酸

(B) 型 : アミノ酸

(D) トポロジー : 直鎖状

(x i) 配列の記載 : S E Q I D N O : 4 3 :

| | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|----|
| Leu | Lys | Ile | Ala | Ala | Phe | Asn | Ile | Gln | Thr | Phe | Gly | Glu | Thr | Lys | 1 | 5 | 10 | 15 |
| Met | Ser | Asn | Ala | Thr | Leu | Val | Ser | Tyr | Ile | Val | Gln | Ile | Leu | Ser | 20 | 25 | 30 | |
| Arg | Tyr | Asp | Ile | Ala | Leu | Val | Gln | Glu | Val | Arg | Asp | Ser | His | Leu | 35 | 40 | 45 | |
| Thr | Ala | Val | Gly | Lys | Leu | Leu | Cys | Asn | Leu | Asn | Gln | Asp | Ala | Pro | 50 | 55 | 60 | |
| Asp | Thr | Tyr | His | Tyr | Val | Val | Ser | Glu | Pro | Leu | Gly | Arg | Asn | Ser | 65 | 70 | 75 | |
| Tyr | Lys | Glu | Arg | Tyr | Leu | Phe | Val | Tyr | Arg | Pro | Asp | Gln | Val | Ser | 80 | 85 | 90 | |
| Ala | Val | Asp | Ser | Tyr | Tyr | Tyr | Asp | Asp | Gly | Cys | Glu | Pro | Cys | Gly | 95 | 100 | 105 | |
| Asn | Asp | Thr | Phe | Asn | Arg | Glu | Pro | Ala | Ile | Val | Arg | Phe | Phe | Ser | 110 | 115 | 120 | |
| Arg | Phe | Thr | Glu | Val | Arg | Glu | Phe | Ala | Ile | Val | Pro | Leu | His | Ala | 125 | 130 | 135 | |
| Ala | Pro | Gly | Asp | Ala | Val | Ala | Glu | Ile | Asp | Ala | Leu | Tyr | Asp | Val | 140 | 145 | 150 | |
| Tyr | Leu | Asp | Val | Gln | Glu | Lys | Trp | Gly | Leu | Glu | Asp | Val | Met | Leu | 155 | 160 | 165 | |
| Met | Gly | Asp | Phe | Asn | Ala | Gly | Cys | Ser | Tyr | Val | Arg | Pro | Ser | Gln | 170 | 175 | 180 | |
| Trp | Ser | Ser | Ile | Arg | Leu | Trp | Thr | Ser | Pro | Thr | Phe | Gln | Trp | Leu | 185 | 190 | 195 | |
| Ile | Pro | Asp | Ser | Ala | Asp | Thr | Thr | Ala | Thr | Pro | Thr | His | Cys | Ala | 200 | 205 | 210 | |
| Tyr | Asp | Arg | Ile | Val | Val | Ala | Gly | Met | Leu | Leu | Arg | Gly | Ala | Val | 215 | 220 | 225 | |

Val Pro Asp Ser Ala Leu Pro Phe Asn Phe Gln Ala Ala Tyr Gly
 230 235 240

Leu Ser Asp Gln Leu Ala Gln Ala Ile Ser Asp His Tyr Pro Val
 245 250 255

Glu Val Met Leu Lys
 260

(2) SEQ ID NO : 44 についての情報 :

(i) 配列の特徴 :

(A) 長さ : 260 アミノ酸

(B) 型 : アミノ酸

(D) トポロジー : 直鎖状

(x i) 配列の記載 : SEQ ID NO : 44 :

Leu Lys Ile Ala Ala Phe Asn Ile Gln Thr Phe Gly Glu Thr Lys
 1 5 10 15

Met Ser Asn Ala Thr Leu Val Ser Tyr Ile Val Gln Ile Leu Ser
 20 25 30

Arg Tyr Asp Ile Ala Leu Val Gln Glu Val Arg Asp Ser His Leu
 35 40 45

Thr Ala Val Gly Lys Leu Leu Leu Asn Leu Asn Gln Asp Ala Pro
 50 55 60

Asp Thr Tyr His Tyr Val Val Ser Glu Pro Leu Gly Arg Asn Ser
 65 70 75

Tyr Lys Glu Arg Tyr Leu Phe Val Tyr Arg Pro Asp Gln Val Ser
 80 85 90

Ala Val Asp Ser Tyr Tyr Tyr Asp Asp Gly Cys Glu Pro Cys Gly
 95 100 105

Asn Asp Thr Phe Asn Arg Glu Pro Ala Ile Val Arg Phe Phe Ser
 110 115 120

Arg Phe Thr Glu Val Arg Glu Phe Ala Ile Val Pro Leu His Ala
 125 130 135

Ala Pro Gly Asp Ala Val Ala Glu Ile Asp Ala Leu Tyr Asp Val
 140 145 150

Tyr Leu Asp Val Gln Glu Lys Trp Gly Leu Glu Asp Val Met Leu
 155 160 165

Met Gly Asp Phe Asn Ala Gly Cys Ser Tyr Val Arg Pro Ser Gln
 170 175 180

Trp Ser Ser Ile Arg Leu Trp Thr Ser Pro Thr Phe Gln Trp Leu
 185 190 195

Ile Pro Asp Ser Ala Asp Thr Thr Ala Thr Pro Thr His Cys Ala
 200 205 210
 Tyr Asp Arg Ile Val Val Ala Gly Met Leu Leu Arg Gly Ala Val
 215 220 225
 Val Pro Asp Ser Ala Leu Pro Phe Asn Phe Gln Ala Ala Tyr Gly
 230 235 240
 Leu Ser Asp Gln Leu Ala Gln Ala Ile Ser Asp His Tyr Pro Val
 245 250 255
 Glu Val Met Leu Lys
 260

(2) S E Q I D N O : 4 5 についての情報 :

(1) 配列の特徴 :

(A) 長さ : 260 アミノ酸

(B) 型 : アミノ酸

(D) トポロジー : 直鎖状

(x i) 配列の記載 : S E Q I D N O : 4 5 :

Leu Lys Ile Ala Ala Phe Asn Ile Gln Thr Phe Gly Glu Thr Lys
 1 5 10 15
 Met Ser Asn Ala Thr Leu Val Ser Tyr Ile Val Gln Ile Leu Ser
 20 25 30
 Arg Tyr Asp Ile Ala Leu Val Gln Glu Val Arg Asp Ser His Leu
 35 40 45
 Thr Ala Val Gly Lys Leu Leu Met Asn Leu Asn Gln Asp Ala Pro
 50 55 60
 Asp Thr Tyr His Tyr Val Val Ser Glu Pro Leu Gly Arg Asn Ser
 65 70 75
 Tyr Lys Glu Arg Tyr Leu Phe Val Tyr Arg Pro Asp Gln Val Ser
 80 85 90
 Ala Val Asp Ser Tyr Tyr Tyr Asp Asp Gly Cys Glu Pro Cys Gly
 95 100 105
 Asn Asp Thr Phe Asn Arg Glu Pro Ala Ile Val Arg Phe Phe Ser
 110 115 120
 Arg Phe Thr Glu Val Arg Glu Phe Ala Ile Val Pro Leu His Ala
 125 130 135
 Ala Pro Gly Asp Ala Val Ala Glu Ile Asp Ala Leu Tyr Asp Val
 140 145 150
 Tyr Leu Asp Val Gln Glu Lys Trp Gly Leu Glu Asp Val Met Leu
 155 160 165

Met Gly Asp Ph Asn Ala Gly Cys Ser Tyr Val Arg Pro Ser Gln
 170 175 180

Trp Ser Ser Ile Arg Leu Trp Thr Ser Pro Thr Phe Gln Trp Leu
 185 190 195

Ile Pro Asp Ser Ala Asp Thr Thr Ala Thr Pro Thr His Cys Ala
 200 205 210

Tyr Asp Arg Ile Val Val Ala Gly Met Leu Leu Arg Gly Ala Val
 215 220 225

Val Pro Asp Ser Ala Leu Pro Phe Asn Phe Gln Ala Ala Tyr Gly
 230 235 240

Leu Ser Asp Gln Leu Ala Gln Ala Ile Ser Asp His Tyr Pro Val
 245 250 255

Glu Val Met Leu Lys
 260

(2) S E Q I D N O : 4 6 についての情報 :

(1) 配列の特徴 :

(A) 長さ : 260 アミノ酸

(B) 型 : アミノ酸

(D) トポロジー : 直鎖状

(x i) 配列の記載 : S E Q I D N O : 4 6 :

Leu Lys Ile Ala Ala Phe Asn Ile Gln Thr Phe Gly Glu Thr Lys
 1 5 10 15

Met Ser Asn Ala Thr Leu Val Ser Tyr Ile Val Gln Ile Leu Ser
 20 25 30

Arg Tyr Asp Ile Ala Leu Val Gln Glu Val Arg Asp Ser His Leu
 35 40 45

Thr Ala Val Gly Lys Leu Leu Asp Asn Leu Cys Gln Asp Ala Pro
 50 55 60

Asp Thr Tyr His Tyr Val Val Ser Glu Pro Leu Gly Arg Asn Ser
 65 70 75

Tyr Lys Glu Arg Tyr Leu Phe Val Tyr Arg Pro Asp Gln Val Ser
 80 85 90

Ala Val Asp Ser Tyr Tyr Tyr Asp Asp Gly Cys Glu Pro Cys Gly
 95 100 105

Asn Asp Thr Phe Asn Arg Glu Pro Ala Ile Val Arg Phe Phe Ser
 110 115 120

Arg Phe Thr Glu Val Arg Glu Phe Ala Ile Val Pro Leu His Ala
 125 130 135

Ala Pro Gly Asp Ala Val Ala Glu Ile Asp Ala Leu Tyr Asp Val
 140 145 150

Tyr Leu Asp Val Gln Glu Lys Trp Gly Leu Glu Asp Val Met Leu
 155 160 165

Met Gly Asp Phe Asn Ala Gly Cys Ser Tyr Val Arg Pro Ser Gln
 170 175 180

Trp Ser Ser Ile Arg Leu Trp Thr Ser Pro Thr Phe Gln Trp Leu
 185 190 195

Ile Pro Asp Ser Ala Asp Thr Thr Ala Thr Pro Thr His Cys Ala
 200 205 210

Tyr Asp Arg Ile Val Val Ala Gly Met Leu Leu Arg Gly Ala Val
 215 220 225

Val Pro Asp Ser Ala Leu Pro Phe Asn Phe Gln Ala Ala Tyr Gly
 230 235 240

Leu Ser Asp Gln Leu Ala Gln Ala Ile Ser Asp His Tyr Pro Val
 245 250 255

Glu Val Met Leu Lys
 260

(2) S E Q I D N O : 4 7 についての情報 :

(i) 配列の特徴 :

(A) 長さ : 260 アミノ酸

(B) 型 : アミノ酸

(D) トポロジー : 直鎖状

(x i) 配列の記載 : S E Q I D N O : 4 7 :

Leu Lys Ile Ala Ala Phe Asn Ile Gln Thr Phe Gly Glu Thr Lys
 1 5 10 15

Met Ser Asn Ala Thr Leu Val Ser Tyr Ile Val Gln Ile Leu Ser
 20 25 30

Arg Tyr Asp Ile Ala Leu Val Gln Glu Val Arg Asp Ser His Leu
 35 40 45

Thr Ala Val Gly Lys Leu Leu Asp Asn Leu Phe Gln Asp Ala Pro
 50 55 60

Asp Thr Tyr His Tyr Val Val Ser Glu Pro Leu Gly Arg Asn Ser
 65 70 75

Tyr Lys Glu Arg Tyr Leu Phe Val Tyr Arg Pro Asp Gln Val Ser
 80 85 90

Ala Val Asp Ser Tyr Tyr Tyr Asp Asp Gly Cys Glu Pro Cys Gly
 95 100 105

| | | |
|---|---|-------------------------|
| Asn Asp Thr Phe | Asn Arg Glu Pro Ala | Ile Val Arg Phe Phe Ser |
| 110 | | 115 120 |
| Arg Phe Thr Glu Val | Arg Glu Phe Ala Ile Val Pro Leu His Ala | |
| 125 | | 130 135 |
| Ala Pro Gly Asp Ala Val Ala Glu Ile | Asp Ala Leu Tyr Asp Val | |
| 140 | | 145 150 |
| Tyr Leu Asp Val Gln Glu Lys Trp Gly Leu Glu Asp Val Met Leu | | |
| 155 | | 160 165 |
| Met Gly Asp Phe Asn Ala Gly Cys Ser Tyr Val Arg Pro Ser Gln | | |
| 170 | | 175 180 |
| Trp Ser Ser Ile Arg Leu Trp Thr Ser Pro Thr Phe Gln Trp Leu | | |
| 185 | | 190 195 |
| Ile Pro Asp Ser Ala Asp Thr Thr Ala Thr Pro Thr His Cys Ala | | |
| 200 | | 205 210 |
| Tyr Asp Arg Ile Val Val Ala Gly Met Leu Leu Arg Gly Ala Val | | |
| 215 | | 220 225 |
| Val Pro Asp Ser Ala Leu Pro Phe Asn Phe Gln Ala Ala Tyr Gly | | |
| 230 | | 235 240 |
| Leu Ser Asp Gln Leu Ala Gln Ala Ile Ser Asp His Tyr Pro Val | | |
| 245 | | 250 255 |
| Glu Val Met Leu Lys | | |
| 260 | | |

(2) S E Q I D N O : 4 8 についての情報 :

(i) 配列の特徴 :

(A) 長さ : 260 アミノ酸

(B) 型 : アミノ酸

(D) トポロジー : 直鎖状

(x i) 配列の記載 : S E Q I D N O : 4 8 :

| | |
|---|--|
| Leu Lys Ile Ala Ala Phe Asn Ile Gln Thr Phe Gly Glu Thr Lys | |
| 1 5 10 15 | |
| Met Ser Asn Ala Thr Leu Val Ser Tyr Ile Val Gln Ile Leu Ser | |
| 20 25 30 | |
| Arg Tyr Asp Ile Ala Leu Val Gln Glu Val Arg Asp Ser His Leu | |
| 35 40 45 | |
| Thr Ala Val Gly Lys Leu Leu Asp Asn Leu Lys Gln Asp Ala Pro | |
| 50 55 60 | |
| Asp Thr Tyr His Tyr Val Val Ser Glu Pro Leu Gly Arg Asn Ser | |
| 65 70 75 | |

(2) SEQ ID NO: 49 についての情報:

(x i) 配列の記載 : S E Q I D N O : 4 9 :

Leu Lys Ile Ala Ala Phe Asn Ile Gln Thr Phe Gly Glu Thr Lys
1 5 10 15

Met Ser Asn Ala Thr Leu Val Ser Tyr Ile Val Gln Ile Leu Ser
20 25 30

Arg Tyr Asp Ile Ala Leu Val Gln Glu Val Arg Asp Ser His Leu
35 40 45

| | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Thr | Ala | Val | Gly | Lys | Leu | Leu | Asp | Asn | Leu | Arg | Gln | Asp | Ala | Pro | 50 | 55 | 60 |
| Asp | Thr | Tyr | His | Tyr | Val | Val | Ser | Glu | Pro | Leu | Gly | Arg | Asn | Ser | 65 | 70 | 75 |
| Tyr | Lys | Glu | Arg | Tyr | Leu | Phe | Val | Tyr | Arg | Pro | Asp | Gln | Val | Ser | 80 | 85 | 90 |
| Ala | Val | Asp | Ser | Tyr | Tyr | Tyr | Asp | Asp | Gly | Cys | Glu | Pro | Cys | Gly | 95 | 100 | 105 |
| Asn | Asp | Thr | Phe | Asn | Arg | Glu | Pro | Ala | Ile | Val | Arg | Phe | Phe | Ser | 110 | 115 | 120 |
| Arg | Phe | Thr | Glu | Val | Arg | Glu | Phe | Ala | Ile | Val | Pro | Leu | His | Ala | 125 | 130 | 135 |
| Ala | Pro | Gly | Asp | Ala | Val | Ala | Glu | Ile | Asp | Ala | Leu | Tyr | Asp | Val | 140 | 145 | 150 |
| Tyr | Leu | Asp | Val | Gln | Glu | Lys | Trp | Gly | Leu | Glu | Asp | Val | Met | Leu | 155 | 160 | 165 |
| Met | Gly | Asp | Phe | Asn | Ala | Gly | Cys | Ser | Tyr | Val | Arg | Pro | Ser | Gln | 170 | 175 | 180 |
| Trp | Ser | Ser | Ile | Arg | Leu | Trp | Thr | Ser | Pro | Thr | Phe | Gln | Trp | Leu | 185 | 190 | 195 |
| Ile | Pro | Asp | Ser | Ala | Asp | Thr | Thr | Ala | Thr | Pro | Thr | His | Cys | Ala | 200 | 205 | 210 |
| Tyr | Asp | Arg | Ile | Val | Val | Ala | Gly | Met | Leu | Leu | Arg | Gly | Ala | Val | 215 | 220 | 225 |
| Val | Pro | Asp | Ser | Ala | Leu | Pro | Phe | Asn | Phe | Gln | Ala | Ala | Tyr | Gly | 230 | 235 | 240 |
| Leu | Ser | Asp | Gln | Leu | Ala | Gln | Ala | Ile | Ser | Asp | His | Tyr | Pro | Val | 245 | 250 | 255 |
| Glu | Val | Met | Leu | Lys | | | | | | | | | | | 260 | | |

(2) SEQ ID NO : 50 についての情報 :

(1) 配列の特徴 :

(A) 長さ : 260 アミノ酸

(B) 型 : アミノ酸

(D) トポロジー : 直鎖状

(x i) 配列の記載 : SEQ ID NO : 50 :

| | | | | | | | | | | | | | | |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Leu | Lys | Ile | Ala | Ala | Phe | Asn | Ile | Gln | Thr | Phe | Gly | Glu | Thr | Lys |
| 1 | | | | | | 5 | | | 10 | | | | | 15 |

| | | | |
|---|-----|-----|-----|
| Met Ser Asn Ala Thr Leu Val Ser Tyr Ile Val Gln Ile Leu Ser | 20 | 25 | 30 |
| Arg Tyr Asp Ile Ala Leu Val Gln Glu Val Arg Asp Ser His Leu | 35 | 40 | 45 |
| Thr Ala Val Gly Lys Leu Leu Asp Asn Leu Trp Gln Asp Ala Pro | 50 | 55 | 60 |
| Asp Thr Tyr His Tyr Val Val Ser Glu Pro Leu Gly Arg Asn Ser | 65 | 70 | 75 |
| Tyr Lys Glu Arg Tyr Leu Phe Val Tyr Arg Pro Asp Gln Val Ser | 80 | 85 | 90 |
| Ala Val Asp Ser Tyr Tyr Tyr Asp Asp Gly Cys Glu Pro Cys Gly | 95 | 100 | 105 |
| Asn Asp Thr Phe Asn Arg Glu Pro Ala Ile Val Arg Phe Phe Ser | 110 | 115 | 120 |
| Arg Phe Thr Glu Val Arg Glu Phe Ala Ile Val Pro Leu His Ala | 125 | 130 | 135 |
| Ala Pro Gly Asp Ala Val Ala Glu Ile Asp Ala Leu Tyr Asp Val | 140 | 145 | 150 |
| Tyr Leu Asp Val Gln Glu Lys Trp Gly Leu Glu Asp Val Met Leu | 155 | 160 | 165 |
| Met Gly Asp Phe Asn Ala Gly Cys Ser Tyr Val Arg Pro Ser Gln | 170 | 175 | 180 |
| Trp Ser Ser Ile Arg Leu Trp Thr Ser Pro Thr Phe Gln Trp Leu | 185 | 190 | 195 |
| Ile Pro Asp Ser Ala Asp Thr Thr Ala Thr Pro Thr His Cys Ala | 200 | 205 | 210 |
| Tyr Asp Arg Ile Val Val Ala Gly Met Leu Leu Arg Gly Ala Val | 215 | 220 | 225 |
| Val Pro Asp Ser Ala Leu Pro Phe Asn Phe Gln Ala Ala Tyr Gly | 230 | 235 | 240 |
| Leu Ser Asp Gln Leu Ala Gln Ala Ile Ser Asp His Tyr Pro Val | 245 | 250 | 255 |
| Glu Val Met Leu Lys | 260 | | |

(2) SEQ ID NO : 51 についての情報 :

(i) 配列の特徴 :

(A) 長さ : 260 アミノ酸

(B) 型 : アミノ酸

(D) トポロジー : 直鎖状

(x i) 配列の記載 : S E Q I D N O : 5 1 :

| | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|----|
| Leu | Lys | Ile | Ala | Ala | Phe | Asn | Ile | Gln | Thr | Phe | Gly | Glu | Thr | Lys | 1 | 5 | 10 | 15 |
| Met | Ser | Asn | Ala | Thr | Leu | Val | Ser | Tyr | Ile | Val | Gln | Ile | Leu | Ser | 20 | 25 | 30 | |
| Arg | Tyr | Asp | Ile | Ala | Leu | Val | Gln | Glu | Val | Arg | Asp | Ser | His | Leu | 35 | 40 | 45 | |
| Thr | Ala | Val | Gly | Lys | Leu | Leu | Asp | Asn | Leu | Asn | Gln | Asp | Ala | Pro | 50 | 55 | 60 | |
| Asp | Thr | Tyr | His | Cys | Val | Val | Ser | Glu | Pro | Leu | Gly | Arg | Asn | Ser | 65 | 70 | 75 | |
| Tyr | Lys | Glu | Arg | Tyr | Leu | Phe | Val | Tyr | Arg | Pro | Asp | Gln | Val | Ser | 80 | 85 | 90 | |
| Ala | Val | Asp | Ser | Tyr | Tyr | Tyr | Asp | Asp | Gly | Cys | Glu | Pro | Cys | Gly | 95 | 100 | 105 | |
| Asn | Asp | Thr | Phe | Asn | Arg | Glu | Pro | Ala | Ile | Val | Arg | Phe | Phe | Ser | 110 | 115 | 120 | |
| Arg | Phe | Thr | Glu | Val | Arg | Glu | Phe | Ala | Ile | Val | Pro | Leu | His | Ala | 125 | 130 | 135 | |
| Ala | Pro | Gly | Asp | Ala | Val | Ala | Glu | Ile | Asp | Ala | Leu | Tyr | Asp | Val | 140 | 145 | 150 | |
| Tyr | Leu | Asp | Val | Gln | Glu | Lys | Trp | Gly | Leu | Glu | Asp | Val | Met | Leu | 155 | 160 | 165 | |
| Met | Gly | Asp | Phe | Asn | Ala | Gly | Cys | Ser | Tyr | Val | Arg | Pro | Ser | Gln | 170 | 175 | 180 | |
| Trp | Ser | Ser | Ile | Arg | Leu | Trp | Thr | Ser | Pro | Thr | Phe | Gln | Trp | Leu | 185 | 190 | 195 | |
| Ile | Pro | Asp | Ser | Ala | Asp | Thr | Thr | Ala | Thr | Pro | Thr | His | Cys | Ala | 200 | 205 | 210 | |
| Tyr | Asp | Arg | Ile | Val | Val | Ala | Gly | Met | Leu | Leu | Arg | Gly | Ala | Val | 215 | 220 | 225 | |
| Val | Pro | Asp | Ser | Ala | Leu | Pro | Phe | Asn | Phe | Gln | Ala | Ala | Tyr | Gly | 230 | 235 | 240 | |
| Leu | Ser | Asp | Gln | Leu | Ala | Gln | Ala | Ile | Ser | Asp | His | Tyr | Pro | Val | 245 | 250 | 255 | |
| Glu | Val | Met | Leu | Lys | 260 | | | | | | | | | | | | | |

(2) S E Q I D N O : 5 2 についての情報 :

(i) 配列の特徴 :

(A) 長さ : 260 アミノ酸

(B) 型 : アミノ酸

(D) トポロジー : 直鎖状

(x i) 配列の記載 : SEQ ID NO : 52 :

| | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|----|
| Leu | Lys | Ile | Ala | Ala | Phe | Asn | Ile | Gln | Thr | Phe | Gly | Glu | Thr | Lys | 1 | 5 | 10 | 15 |
| Met | Ser | Asn | Ala | Thr | Leu | Val | Ser | Tyr | Ile | Val | Gln | Ile | Leu | Ser | 20 | 25 | 30 | |
| Arg | Tyr | Asp | Ile | Ala | Leu | Val | Gln | Glu | Val | Arg | Asp | Ser | His | Leu | 35 | 40 | 45 | |
| Thr | Ala | Val | Gly | Lys | Leu | Leu | Asp | Asn | Leu | Asn | Gln | Asp | Ala | Pro | 50 | 55 | 60 | |
| Asp | Thr | Tyr | His | Lys | Val | Val | Ser | Glu | Pro | Leu | Gly | Arg | Asn | Ser | 65 | 70 | 75 | |
| Tyr | Lys | Glu | Arg | Tyr | Leu | Phe | Val | Tyr | Arg | Pro | Asp | Gln | Val | Ser | 80 | 85 | 90 | |
| Ala | Val | Asp | Ser | Tyr | Tyr | Tyr | Asp | Asp | Gly | Cys | Glu | Pro | Cys | Gly | 95 | 100 | 105 | |
| Asn | Asp | Thr | Phe | Asn | Arg | Glu | Pro | Ala | Ile | Val | Arg | Phe | Phe | Ser | 110 | 115 | 120 | |
| Arg | Phe | Thr | Glu | Val | Arg | Glu | Phe | Ala | Ile | Val | Pro | Leu | His | Ala | 125 | 130 | 135 | |
| Ala | Pro | Gly | Asp | Ala | Val | Ala | Glu | Ile | Asp | Ala | Leu | Tyr | Asp | Val | 140 | 145 | 150 | |
| Tyr | Leu | Asp | Val | Gln | Glu | Lys | Trp | Gly | Leu | Glu | Asp | Val | Met | Leu | 155 | 160 | 165 | |
| Met | Gly | Asp | Phe | Asn | Ala | Gly | Cys | Ser | Tyr | Val | Arg | Pro | Ser | Gln | 170 | 175 | 180 | |
| Trp | Ser | Ser | Ile | Arg | Leu | Trp | Thr | Ser | Pro | Thr | Phe | Gln | Trp | Leu | 185 | 190 | 195 | |
| Ile | Pro | Asp | Ser | Ala | Asp | Thr | Thr | Ala | Thr | Pro | Thr | His | Cys | Ala | 200 | 205 | 210 | |
| Tyr | Asp | Arg | Ile | Val | Val | Ala | Gly | Met | Leu | Leu | Arg | Gly | Ala | Val | 215 | 220 | 225 | |
| Val | Pro | Asp | Ser | Ala | Leu | Pro | Phe | Asn | Phe | Gln | Ala | Ala | Tyr | Gly | 230 | 235 | 240 | |
| Leu | Ser | Asp | Gln | Leu | Ala | Gln | Ala | Ile | Ser | Asp | His | Tyr | Pro | Val | 245 | 250 | 255 | |

Glu Val Met Leu Lys
260

(2) S E Q I D N O : 5 3 についての情報 :

(i) 配列の特徴 :

(A) 長さ : 2 6 0 アミノ酸

(B) 型 : アミノ酸

(D) トポロジー : 直鎖状

(x i) 配列の記載 : S E Q I D N O : 5 3 :

| | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|----|
| Leu | Lys | Ile | Ala | Ala | Phe | Asn | Ile | Gln | Thr | Phe | Gly | Glu | Thr | Lys | 1 | 5 | 10 | 15 |
| Met | Ser | Asn | Ala | Thr | Leu | Val | Ser | Tyr | Ile | Val | Gln | Ile | Leu | Ser | 20 | 25 | 30 | |
| Arg | Tyr | Asp | Ile | Ala | Leu | Val | Gln | Glu | Val | Arg | Asp | Ser | His | Leu | 35 | 40 | 45 | |
| Thr | Ala | Val | Gly | Lys | Leu | Leu | Asp | Asn | Leu | Asn | Gln | Asp | Ala | Pro | 50 | 55 | 60 | |
| Asp | Thr | Tyr | His | Met | Val | Val | Ser | Glu | Pro | Leu | Gly | Arg | Asn | Ser | 65 | 70 | 75 | |
| Tyr | Lys | Glu | Arg | Tyr | Leu | Phe | Val | Tyr | Arg | Pro | Asp | Gln | Val | Ser | 80 | 85 | 90 | |
| Ala | Val | Asp | Ser | Tyr | Tyr | Tyr | Asp | Asp | Gly | Cys | Glu | Pro | Cys | Gly | 95 | 100 | 105 | |
| Asn | Asp | Thr | Phe | Asn | Arg | Glu | Pro | Ala | Ile | Val | Arg | Phe | Phe | Ser | 110 | 115 | 120 | |
| Arg | Phe | Thr | Glu | Val | Arg | Glu | Phe | Ala | Ile | Val | Pro | Leu | His | Ala | 125 | 130 | 135 | |
| Ala | Pro | Gly | Asp | Ala | Val | Ala | Glu | Ile | Asp | Ala | Leu | Tyr | Asp | Val | 140 | 145 | 150 | |
| Tyr | Leu | Asp | Val | Gln | Glu | Lys | Trp | Gly | Leu | Glu | Asp | Val | Met | Leu | 155 | 160 | 165 | |
| Met | Gly | Asp | Phe | Asn | Ala | Gly | Cys | Ser | Tyr | Val | Arg | Pro | Ser | Gln | 170 | 175 | 180 | |
| Trp | Ser | Ser | Ile | Arg | Leu | Trp | Thr | Ser | Pro | Thr | Phe | Gln | Trp | Leu | 185 | 190 | 195 | |
| Ile | Pro | Asp | Ser | Ala | Asp | Thr | Thr | Ala | Thr | Pro | Thr | His | Cys | Ala | 200 | 205 | 210 | |
| Tyr | Asp | Arg | Ile | Val | Val | Ala | Gly | Met | Leu | Leu | Arg | Gly | Ala | Val | 215 | 220 | 225 | |

Val Pro Asp Ser Ala Leu Pro Phe Asn Ph Gln Ala Ala Tyr Gly
 230 235 240

Leu Ser Asp Gln Leu Ala Gln Ala Ile Ser Asp His Tyr Pro Val
 245 250 255

Glu Val Met Leu Lys
 260

(2) S E Q I D N O : 5 4 についての情報 :

(i) 配列の特徴 :

(A) 長さ : 260 アミノ酸

(B) 型 : アミノ酸

(D) トポロジー : 直鎖状

(x i) 配列の記載 : S E Q I D N O : 5 4 :

Leu Lys Ile Ala Ala Phe Asn Ile Gln Thr Phe Gly Glu Thr Lys
 1 5 10 15

Met Ser Asn Ala Thr Leu Val Ser Tyr Ile Val Gln Ile Leu Ser
 20 25 30

Arg Tyr Asp Ile Ala Leu Val Gln Glu Val Arg Asp Ser His Leu
 35 40 45

Thr Ala Val Gly Lys Leu Leu Asp Asn Leu Asn Gln Asp Ala Pro
 50 55 60

Asp Thr Tyr His Ser Val Val Ser Glu Pro Leu Gly Arg Asn Ser
 65 70 75

Tyr Lys Glu Arg Tyr Leu Phe Val Tyr Arg Pro Asp Gln Val Ser
 80 85 90

Ala Val Asp Ser Tyr Tyr Tyr Asp Asp Gly Cys Glu Pro Cys Gly
 95 100 105

Asn Asp Thr Phe Asn Arg Glu Pro Ala Ile Val Arg Phe Phe Ser
 110 115 120

Arg Phe Thr Glu Val Arg Glu Phe Ala Ile Val Pro Leu His Ala
 125 130 135

Ala Pro Gly Asp Ala Val Ala Glu Ile Asp Ala Leu Tyr Asp Val
 140 145 150

Tyr Leu Asp Val Gln Glu Lys Trp Gly Leu Glu Asp Val Met Leu
 155 160 165

Met Gly Asp Phe Asn Ala Gly Cys Ser Tyr Val Arg Pro Ser Gln
 170 175 180

Trp Ser Ser Ile Arg Leu Trp Thr Ser Pro Thr Phe Gln Trp Leu
 185 190 195

Ile Pro Asp Ser Ala Asp Thr Thr Ala Thr Pro Thr His Cys Ala
 200 205 210

Tyr Asp Arg Ile Val Val Ala Gly Met Leu Leu Arg Gly Ala Val
 215 220 225

Val Pro Asp Ser Ala Leu Pro Phe Asn Ph Gln Ala Ala Tyr Gly
 230 235 240

Leu Ser Asp Gln Leu Ala Gln Ala Ile Ser Asp His Tyr Pro Val
 245 250 255

Glu Val Met Leu Lys
 260

(2) S E Q I D N O : 5 5 についての情報 :

(i) 配列の特徴 :

(A) 長さ : 260 アミノ酸

(B) 型 : アミノ酸

(D) トポロジー : 直鎖状

(x i) 配列の記載 : S E Q I D N O : 5 5 :

Leu Lys Ile Ala Ala Phe Asn Ile Gln Thr Phe Gly Glu Thr Lys
 1 5 10 15

Met Ser Asn Ala Thr Leu Val Ser Tyr Ile Val Gln Ile Leu Ser
 20 25 30

Arg Tyr Asp Ile Ala Leu Val Gln Glu Val Arg Asp Ser His Leu
 35 40 45

Thr Ala Val Gly Lys Leu Leu Asp Asn Leu Asn Gln Asp Ala Pro
 50 55 60

Asp Thr Tyr His Tyr Val Cys Ser Glu Pro Leu Gly Arg Asn Ser
 65 70 75

Tyr Lys Glu Arg Tyr Leu Phe Val Tyr Arg Pro Asp Gln Val Ser
 80 85 90

Ala Val Asp Ser Tyr Tyr Tyr Asp Asp Gly Cys Glu Pro Cys Gly
 95 100 105

Asn Asp Thr Phe Asn Arg Glu Pro Ala Ile Val Arg Phe Phe Ser
 110 115 120

Arg Phe Thr Glu Val Arg Glu Phe Ala Ile Val Pro Leu His Ala
 125 130 135

Ala Pro Gly Asp Ala Val Ala Glu Ile Asp Ala Leu Tyr Asp Val
 140 145 150

Tyr Leu Asp Val Gln Glu Lys Trp Gly Leu Glu Asp Val Met Leu
 155 160 165

Met Gly Asp Phe Asn Ala Gly Cys Ser Tyr Val Arg Pro Ser Gln
 170 175 180

Trp S r Ser Ile Arg Leu Trp Thr Ser Pro Thr Phe Gln Trp Leu
 185 190 195

Ile Pro Asp Ser Ala Asp Thr Thr Ala Thr Pro Thr His Cys Ala
 200 205 210

Tyr Asp Arg Ile Val Val Ala Gly Met Leu Leu Arg Gly Ala Val
 215 220 225

Val Pro Asp Ser Ala Leu Pro Phe Asn Phe Gln Ala Ala Tyr Gly
 230 235 240

Leu Ser Asp Gln Leu Ala Gln Ala Ile Ser Asp His Tyr Pro Val
 245 250 255

Glu Val Met Leu Lys
 260

(2) S E Q I D N O : 5 6 についての情報 :

(i) 配列の特徴 :

(A) 長さ : 260 アミノ酸

(B) 型 : アミノ酸

(D) トポロジー : 直鎖状

(x i) 配列の記載 : S E Q I D N O : 5 6 :

Leu Lys Ile Ala Ala Phe Asn Ile Gln Thr Phe Gly Glu Thr Lys
 1 5 10 15

Met Ser Asn Ala Thr Leu Val Ser Tyr Ile Val Gln Ile Leu Ser
 20 25 30

Arg Tyr Asp Ile Ala Leu Val Gln Glu Val Arg Asp Ser His Leu
 35 40 45

Thr Ala Val Gly Lys Leu Leu Asp Asn Leu Asn Gln Asp Ala Pro
 50 55 60

Asp Thr Tyr His Tyr Val Asp Ser Glu Pro Leu Gly Arg Asn Ser
 65 70 75

Tyr Lys Glu Arg Tyr Leu Phe Val Tyr Arg Pro Asp Gln Val Ser
 80 85 90

Ala Val Asp Ser Tyr Tyr Tyr Asp Asp Gly Cys Glu Pro Cys Gly
 95 100 105

Asn Asp Thr Phe Asn Arg Glu Pro Ala Ile Val Arg Phe Phe Ser
 110 115 120

Arg Phe Thr Glu Val Arg Glu Phe Ala Ile Val Pro Leu His Ala
 125 130 135

Ala Pro Gly Asp Ala Val Ala Glu Ile Asp Ala Leu Tyr Asp Val
 140 145 150

Tyr Leu Asp Val Gln Glu Lys Trp Gly Leu Glu Asp Val Met Leu
 155 160 165

Met Gly Asp Phe Asn Ala Gly Cys Ser Tyr Val Arg Pro Ser Gln
 170 175 180

Trp Ser Ser Ile Arg Leu Trp Thr Ser Pro Thr Phe Gln Trp Leu
 185 190 195

Ile Pro Asp Ser Ala Asp Thr Thr Ala Thr Pro Thr His Cys Ala
 200 205 210

Tyr Asp Arg Ile Val Val Ala Gly Met Leu Leu Arg Gly Ala Val
 215 220 225

Val Pro Asp Ser Ala Leu Pro Phe Asn Phe Gln Ala Ala Tyr Gly
 230 235 240

Leu Ser Asp Gln Leu Ala Gln Ala Ile Ser Asp His Tyr Pro Val
 245 250 255

Glu Val Met Leu Lys
 260

(2) S E Q I D N O : 5 7 についての情報 :

(1) 配列の特徴 :

(A) 長さ : 260 アミノ酸

(B) 型 : アミノ酸

(D) トポロジー : 直鎖状

(x i) 配列の記載 : S E Q I D N O : 5 7 :

Leu Lys Ile Ala Ala Phe Asn Ile Gln Thr Phe Gly Glu Thr Lys
 1 5 10 15

Met Ser Asn Ala Thr Leu Val Ser Tyr Ile Val Gln Ile Leu Ser
 20 25 30

Arg Tyr Asp Ile Ala Leu Val Gln Glu Val Arg Asp Ser His Leu
 35 40 45

Thr Ala Val Gly Lys Leu Leu Asp Asn Leu Asn Gln Asp Ala Pro
 50 55 60

Asp Thr Tyr His Tyr Val His Ser Glu Pro Leu Gly Arg Asn Ser
 65 70 75

Tyr Lys Glu Arg Tyr Leu Phe Val Tyr Arg Pro Asp Gln Val Ser
 80 85 90

Ala Val Asp Ser Tyr Tyr Tyr Asp Asp Gly Cys Glu Pro Cys Gly
 95 100 105

Asn Asp Thr Phe Asn Arg Glu Pro Ala Ile Val Arg Phe Phe Ser
 110 115 120
 Arg Phe Thr Glu Val Arg Glu Phe Ala Ile Val Pro Leu His Ala
 125 130 135
 Ala Pr Gly Asp Ala Val Ala Glu Ile Asp Ala Leu Tyr Asp Val
 140 145 150
 Tyr Leu Asp Val Gln Glu Lys Trp Gly Leu Glu Asp Val Met Leu
 155 160 165
 Met Gly Asp Phe Asn Ala Gly Cys Ser Tyr Val Arg Pro Ser Gln
 170 175 180
 Trp Ser Ser Ile Arg Leu Trp Thr Ser Pro Thr Phe Gln Trp Leu
 185 190 195
 Ile Pro Asp Ser Ala Asp Thr Thr Ala Thr Pro Thr His Cys Ala
 200 205 210
 Tyr Asp Arg Ile Val Val Ala Gly Met Leu Leu Arg Gly Ala Val
 215 220 225
 Val Pro Asp Ser Ala Leu Pro Phe Asn Phe Gln Ala Ala Tyr Gly
 230 235 240
 Leu Ser Asp Gln Leu Ala Gln Ala Ile Ser Asp His Tyr Pro Val
 245 250 255
 Glu Val Met Leu Lys
 260

(2) SEQ ID NO : 58 についての情報 :

(i) 配列の特徴 :

(A) 長さ : 260 アミノ酸

(B) 型 : アミノ酸

(D) トポロジー : 直鎖状

(x i) 配列の記載 : SEQ ID NO : 58 :

Leu Lys Ile Ala Ala Phe Asn Ile Gln Thr Phe Gly Glu Thr Lys
 1 5 10 15
 Met Ser Asn Ala Thr Leu Val Ser Tyr Ile Val Gln Ile Leu Ser
 20 25 30
 Arg Tyr Asp Ile Ala Leu Val Gln Glu Val Arg Asp Ser His Leu
 35 40 45
 Thr Ala Val Gly Lys Leu Leu Asp Asn Leu Asn Gln Asp Ala Pro
 50 55 60
 Asp Thr Tyr His Tyr Val Met Ser Glu Pro Leu Gly Arg Asn Ser
 65 70 75

Tyr Lys Glu Arg Tyr Leu Phe Val Tyr Arg Pro Asp Gln Val Ser
 80 85 90
 Ala Val Asp Ser Tyr Tyr Tyr Asp Asp Gly Cys Glu Pro Cys Gly
 95 100 105
 Asn Asp Thr Ph Asn Arg Glu Pro Ala Ile Val Arg Phe Phe Ser
 110 115 120
 Arg Phe Thr Glu Val Arg Glu Phe Ala Ile Val Pro Leu His Ala
 125 130 135
 Ala Pro Gly Asp Ala Val Ala Glu Ile Asp Ala Leu Tyr Asp Val
 140 145 150
 Tyr Leu Asp Val Gln Glu Lys Trp Gly Leu Glu Asp Val Met Leu
 155 160 165
 Met Gly Asp Phe Asn Ala Gly Cys Ser Tyr Val Arg Pro Ser Gln
 170 175 180
 Trp Ser Ser Ile Arg Leu Trp Thr Ser Pro Thr Phe Gln Trp Leu
 185 190 195
 Ile Pro Asp Ser Ala Asp Thr Thr Ala Thr Pro Thr His Cys Ala
 200 205 210
 Tyr Asp Arg Ile Val Val Ala Gly Met Leu Leu Arg Gly Ala Val
 215 220 225
 Val Pro Asp Ser Ala Leu Pro Phe Asn Phe Gln Ala Ala Tyr Gly
 230 235 240
 Leu Ser Asp Gln Leu Ala Gln Ala Ile Ser Asp His Tyr Pro Val
 245 250 255
 Glu Val Met Leu Lys
 260

(2) S E Q I D N O : 5 9 についての情報 :

(1) 配列の特徴 :

(A) 長さ : 2 6 0 アミノ酸

(B) 型 : アミノ酸

(D) トポロジー : 直鎖状

(x i) 配列の記載 : S E Q I D N O : 5 9

Leu Lys Ile Ala Ala Phe Asn Ile Gln Thr Phe Gly Glu Thr Lys
 1 5 10 15
 Met Ser Asn Ala Thr Leu Val Ser Tyr Ile Val Gln Ile Leu Ser
 20 25 30
 Arg Tyr Asp Ile Ala Leu Val Gln Glu Val Arg Asp Ser His Leu
 35 40 45

| | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Thr | Ala | Val | Gly | Lys | Leu | Leu | Asp | Asn | Leu | Asn | Gln | Asp | Ala | Pro | 50 | 55 | 60 |
| Asp | Thr | Tyr | His | Tyr | Val | Pro | Ser | Glu | Pro | Leu | Gly | Arg | Asn | Ser | 65 | 70 | 75 |
| Tyr | Lys | Glu | Arg | Tyr | Leu | Phe | Val | Tyr | Arg | Pro | Asp | Gln | Val | Ser | 80 | 85 | 90 |
| Ala | Val | Asp | Ser | Tyr | Tyr | Tyr | Asp | Asp | Gly | Cys | Glu | Pro | Cys | Gly | 95 | 100 | 105 |
| Asn | Asp | Thr | Phe | Asn | Arg | Glu | Pro | Ala | Ile | Val | Arg | Phe | Phe | Ser | 110 | 115 | 120 |
| Arg | Phe | Thr | Glu | Val | Arg | Glu | Phe | Ala | Ile | Val | Pro | Leu | His | Ala | 125 | 130 | 135 |
| Ala | Pro | Gly | Asp | Ala | Val | Ala | Glu | Ile | Asp | Ala | Leu | Tyr | Asp | Val | 140 | 145 | 150 |
| Tyr | Leu | Asp | Val | Gln | Glu | Lys | Trp | Gly | Leu | Glu | Asp | Val | Met | Leu | 155 | 160 | 165 |
| Met | Gly | Asp | Phe | Asn | Ala | Gly | Cys | Ser | Tyr | Val | Arg | Pro | Ser | Gln | 170 | 175 | 180 |
| Trp | Ser | Ser | Ile | Arg | Leu | Trp | Thr | Ser | Pro | Thr | Phe | Gln | Trp | Leu | 185 | 190 | 195 |
| Ile | Pro | Asp | Ser | Ala | Asp | Thr | Thr | Ala | Thr | Pro | Thr | His | Cys | Ala | 200 | 205 | 210 |
| Tyr | Asp | Arg | Ile | Val | Val | Ala | Gly | Met | Leu | Leu | Arg | Gly | Ala | Val | 215 | 220 | 225 |
| Val | Pro | Asp | Ser | Ala | Leu | Pro | Phe | Asn | Phe | Gln | Ala | Ala | Tyr | Gly | 230 | 235 | 240 |
| Leu | Ser | Asp | Gln | Leu | Ala | Gln | Ala | Ile | Ser | Asp | His | Tyr | Pro | Val | 245 | 250 | 255 |
| Glu | Val | Met | Leu | Lys | | | | | | | | | | | 260 | | |

(2) SEQ ID NO : 60 についての情報 :

(1) 配列の特徴 :

(A) 長さ : 260 アミノ酸

(B) 型 : アミノ酸

(D) トポロジー : 直鎖状

(x i) 配列の記載 : SEQ ID NO : 60 :

| | | | | | | | | | | | | | | |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Leu | Lys | Ile | Ala | Ala | Phe | Asn | Ile | Gln | Thr | Phe | Gly | Glu | Thr | Lys |
| 1 | | | | | 5 | | | | 10 | | | | | 15 |

| | | | |
|---|-----|-----|-----|
| M t Ser Asn Ala Thr Leu Val Ser Tyr Ile Val Gln Ile Leu Ser | 20 | 25 | 30 |
| Arg Tyr Asp Ile Ala Leu Val Gln Glu Val Arg Asp Ser His Leu | 35 | 40 | 45 |
| Thr Ala Val Gly Lys Leu Leu Asp Asn Leu Asn Gln Asp Ala Pro | 50 | 55 | 60 |
| Asp Thr Tyr His Tyr Val Arg Ser Glu Pro Leu Gly Arg Asn Ser | 65 | 70 | 75 |
| Tyr Lys Glu Arg Tyr Leu Phe Val Tyr Arg Pro Asp Gln Val Ser | 80 | 85 | 90 |
| Ala Val Asp Ser Tyr Tyr Tyr Asp Asp Gly Cys Glu Pro Cys Gly | 95 | 100 | 105 |
| Asn Asp Thr Phe Asn Arg Gln Pro Ala Ile Val Arg Phe Phe Ser | 110 | 115 | 120 |
| Arg Phe Thr Glu Val Arg Glu Phe Ala Ile Val Pro Leu His Ala | 125 | 130 | 135 |
| Ala Pro Gly Asp Ala Val Ala Glu Ile Asp Ala Leu Tyr Asp Val | 140 | 145 | 150 |
| Tyr Leu Asp Val Gln Glu Lys Trp Gly Leu Glu Asp Val Met Leu | 155 | 160 | 165 |
| Met Gly Asp Phe Asn Ala Gly Cys Ser Tyr Val Arg Pro Ser Gln | 170 | 175 | 180 |
| Trp Ser Ser Ile Arg Leu Trp Thr Ser Pro Thr Phe Gln Trp Leu | 185 | 190 | 195 |
| Ile Pro Asp Ser Ala Asp Thr Thr Ala Thr Pro Thr His Cys Ala | 200 | 205 | 210 |
| Tyr Asp Arg Ile Val Val Ala Gly Met Leu Leu Arg Gly Ala Val | 215 | 220 | 225 |
| Val Pro Asp Ser Ala Leu Pro Phe Asn Phe Gln Ala Ala Tyr Gly | 230 | 235 | 240 |
| Leu Ser Asp Gln Leu Ala Gln Ala Ile Ser Asp His Tyr Pro Val | 245 | 250 | 255 |
| Glu Val Met Leu Lys | 260 | | |

(2) S E Q I D N O : 6 1 についての情報 :

(1) 配列の特徴 :

(A) 長さ : 260 アミノ酸

(B) 型 : アミノ酸

(D) トポロジー : 直鎖状

(x i) 配列の記載 : S E Q I D N O : 6 1 :

| | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|----|
| Leu | Lys | Ile | Ala | Ala | Phe | Asn | Ile | Gln | Thr | Phe | Gly | Glu | Thr | Lys | 1 | 5 | 10 | 15 |
| Met | Ser | Asn | Ala | Thr | Leu | Val | Ser | Tyr | Ile | Val | Gln | Ile | Leu | Ser | 20 | 25 | 30 | |
| Arg | Tyr | Asp | Ile | Ala | Leu | Val | Gln | Glu | Val | Arg | Asp | Ser | His | Leu | 35 | 40 | 45 | |
| Thr | Ala | Val | Gly | Lys | Leu | Leu | Asp | Asn | Leu | Asn | Gln | Asp | Ala | Pro | 50 | 55 | 60 | |
| Asp | Thr | Tyr | His | Tyr | Val | Ser | Ser | Glu | Pro | Leu | Gly | Arg | Asn | Ser | 65 | 70 | 75 | |
| Tyr | Lys | Glu | Arg | Tyr | Leu | Phe | Val | Tyr | Arg | Pro | Asp | Gln | Val | Ser | 80 | 85 | 90 | |
| Ala | Val | Asp | Ser | Tyr | Tyr | Tyr | Asp | Asp | Gly | Cys | Glu | Pro | Cys | Gly | 95 | 100 | 105 | |
| Asn | Asp | Thr | Phe | Asn | Arg | Glu | Pro | Ala | Ile | Val | Arg | Phe | Phe | Ser | 110 | 115 | 120 | |
| Arg | Phe | Thr | Glu | Val | Arg | Glu | Phe | Ala | Ile | Val | Pro | Leu | His | Ala | 125 | 130 | 135 | |
| Ala | Pro | Gly | Asp | Ala | Val | Ala | Glu | Ile | Asp | Ala | Leu | Tyr | Asp | Val | 140 | 145 | 150 | |
| Tyr | Leu | Asp | Val | Gln | Glu | Lys | Trp | Gly | Leu | Glu | Asp | Val | Met | Leu | 155 | 160 | 165 | |
| Met | Gly | Asp | Phe | Asn | Ala | Gly | Cys | Ser | Tyr | Val | Arg | Pro | Ser | Gln | 170 | 175 | 180 | |
| Trp | Ser | Ser | Ile | Arg | Leu | Trp | Thr | Ser | Pro | Thr | Phe | Gln | Trp | Leu | 185 | 190 | 195 | |
| Ile | Pro | Asp | Ser | Ala | Asp | Thr | Thr | Ala | Thr | Pro | Thr | His | Cys | Ala | 200 | 205 | 210 | |
| Tyr | Asp | Arg | Ile | Val | Val | Ala | Gly | Met | Leu | Leu | Arg | Gly | Ala | Val | 215 | 220 | 225 | |
| Val | Pro | Asp | Ser | Ala | Leu | Pro | Phe | Asn | Phe | Gln | Ala | Ala | Tyr | Gly | 230 | 235 | 240 | |
| Leu | Ser | Asp | Gln | Leu | Ala | Gln | Ala | Ile | Ser | Asp | His | Tyr | Pro | Val | 245 | 250 | 255 | |
| Glu | Val | Met | Leu | Lys | 260 | | | | | | | | | | | | | |

(2) S E Q I D N O : 6 2 についての情報 :

(i) 配列の特徴:

(A) 長さ: 260 アミノ酸

(B) 型: アミノ酸

(D) トポロジー: 直鎖状

(xi) 配列の記載: SEQ ID NO: 62:

| | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|----|
| Leu | Lys | Ile | Ala | Ala | Phe | Asn | Ile | Gln | Thr | Phe | Gly | Glu | Thr | Lys | 1 | 5 | 10 | 15 |
| Met | Ser | Asn | Ala | Thr | Leu | Val | Ser | Tyr | Ile | Val | Gln | Ile | Leu | Ser | 20 | 25 | 30 | |
| Arg | Tyr | Asp | Ile | Ala | Leu | Val | Gln | Glu | Val | Arg | Asp | Ser | His | Leu | 35 | 40 | 45 | |
| Thr | Ala | Val | Gly | Lys | Leu | Leu | Asp | Asn | Leu | Asn | Gln | Asp | Ala | Pro | 50 | 55 | 60 | |
| Asp | Thr | Tyr | His | Tyr | Val | Val | Lys | Glu | Pro | Leu | Gly | Arg | Asn | Ser | 65 | 70 | 75 | |
| Tyr | Lys | Glu | Arg | Tyr | Leu | Phe | Val | Tyr | Arg | Pro | Asp | Gln | Val | Ser | 80 | 85 | 90 | |
| Ala | Val | Asp | Ser | Tyr | Tyr | Tyr | Asp | Asp | Gly | Cys | Glu | Pro | Cys | Gly | 95 | 100 | 105 | |
| Asn | Asp | Thr | Phe | Asn | Arg | Glu | Pro | Ala | Ile | Val | Arg | Phe | Phe | Ser | 110 | 115 | 120 | |
| Arg | Phe | Thr | Glu | Val | Arg | Glu | Phe | Ala | Ile | Val | Pro | Leu | His | Ala | 125 | 130 | 135 | |
| Ala | Pro | Gly | Asp | Ala | Val | Ala | Glu | Ile | Asp | Ala | Leu | Tyr | Asp | Val | 140 | 145 | 150 | |
| Tyr | Leu | Asp | Val | Gln | Glu | Lys | Trp | Gly | Leu | Glu | Asp | Val | Met | Leu | 155 | 160 | 165 | |
| Met | Gly | Asp | Phe | Asn | Ala | Gly | Cys | Ser | Tyr | Val | Arg | Pro | Ser | Gln | 170 | 175 | 180 | |
| Trp | Ser | Ser | Ile | Arg | Leu | Trp | Thr | Ser | Pro | Thr | Phe | Gln | Trp | Leu | 185 | 190 | 195 | |
| Ile | Pro | Asp | Ser | Ala | Asp | Thr | Thr | Ala | Thr | Pro | Thr | His | Cys | Ala | 200 | 205 | 210 | |
| Tyr | Asp | Arg | Ile | Val | Val | Ala | Gly | Met | Leu | Leu | Arg | Gly | Ala | Val | 215 | 220 | 225 | |
| Val | Pro | Asp | Ser | Ala | Leu | Pro | Phe | Asn | Phe | Gln | Ala | Ala | Tyr | Gly | 230 | 235 | 240 | |
| Leu | Ser | Asp | Gln | Leu | Ala | Gln | Ala | Ile | Ser | Asp | His | Tyr | Pro | Val | 245 | 250 | 255 | |

Glu Val Met Leu Lys
250

(2) S E Q I D N O : 6 3 についての情報 :

(i) 配列の特徴 :

(A) 長さ : 2 6 0 アミノ酸

(B) 型 : アミノ酸

(D) トポロジー : 直鎖状

(x i) 配列の記載 : S E Q I D N O : 6 3 :

| | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|----|
| Leu | Lys | Ile | Ala | Ala | Phe | Asn | Ile | Gln | Thr | Phe | Gly | Glu | Thr | Lys | 1 | 5 | 10 | 15 |
| Met | Ser | Asn | Ala | Thr | Leu | Val | Ser | Tyr | Ile | Val | Gln | Ile | Leu | Ser | 20 | 25 | 30 | |
| Arg | Tyr | Asp | Ile | Ala | Leu | Val | Gln | Glu | Val | Arg | Asp | Ser | His | Leu | 35 | 40 | 45 | |
| Thr | Ala | Val | Gly | Lys | Leu | Leu | Asp | Asn | Leu | Asn | Gln | Asp | Ala | Pro | 50 | 55 | 60 | |
| Asp | Thr | Tyr | His | Tyr | Val | Val | Met | Glu | Pro | Leu | Gly | Arg | Asn | Ser | 65 | 70 | 75 | |
| Tyr | Lys | Glu | Arg | Tyr | Leu | Phe | Val | Tyr | Arg | Pro | Asp | Gln | Val | Ser | 80 | 85 | 90 | |
| Ala | Val | Asp | Ser | Tyr | Tyr | Tyr | Asp | Asp | Gly | Cys | Glu | Pro | Cys | Gly | 95 | 100 | 105 | |
| Asn | Asp | Thr | Phe | Asn | Arg | Glu | Pro | Ala | Ile | Val | Arg | Phe | Phe | Ser | 110 | 115 | 120 | |
| Arg | Phe | Thr | Glu | Val | Arg | Glu | Phe | Ala | Ile | Val | Pro | Leu | His | Ala | 125 | 130 | 135 | |
| Ala | Pro | Gly | Asp | Ala | Val | Ala | Glu | Ile | Asp | Ala | Leu | Tyr | Asp | Val | 140 | 145 | 150 | |
| Tyr | Leu | Asp | Val | Gln | Glu | Lys | Trp | Gly | Leu | Glu | Asp | Val | Met | Leu | 155 | 160 | 165 | |
| Met | Gly | Asp | Phe | Asn | Ala | Gly | Cys | Ser | Tyr | Val | Arg | Pro | Ser | Gln | 170 | 175 | 180 | |
| Trp | Ser | Ser | Ile | Arg | Leu | Trp | Thr | Ser | Pro | Thr | Phe | Gln | Trp | Leu | 185 | 190 | 195 | |
| Ile | Pro | Asp | Ser | Ala | Asp | Thr | Thr | Ala | Thr | Pro | Thr | His | Cys | Ala | 200 | 205 | 210 | |
| Tyr | Asp | Arg | Ile | Val | Val | Ala | Gly | Met | Leu | Leu | Arg | Gly | Ala | Val | 215 | 220 | 225 | |

Val Pro Asp Ser Ala Leu Pro Phe Asn Phe Gln Ala Ala Tyr Gly
 230 235 240

Leu Ser Asp Gln Leu Ala Gln Ala Il Ser Asp His Tyr Pr Val
 245 250 255

Glu Val Met Leu Lys
 260

(2) S E Q I D N O : 6 4 についての情報 :

(i) 配列の特徴 :

(A) 長さ : 260 アミノ酸

(B) 型 : アミノ酸

(D) トポロジー : 直鎖状

(x i) 配列の記載 : S E Q I D N O : 6 4 :

Leu Lys Ile Ala Ala Phe Asn Ile Gln Thr Phe Gly Glu Thr Lys
 1 5 10 15

Met Ser Asn Ala Thr Leu Val Ser Tyr Ile Val Gln Ile Leu Ser
 20 25 30

Arg Tyr Asp Ile Ala Leu Val Gln Glu Val Arg Asp Ser His Leu
 35 40 45

Thr Ala Val Gly Lys Leu Leu Asp Asn Leu Asn Gln Asp Ala Pro
 50 55 60

Asp Thr Tyr His Tyr Val Val Arg Glu Pro Leu Gly Arg Asn Ser
 65 70 75

Tyr Lys Glu Arg Tyr Leu Phe Val Tyr Arg Pro Asp Gln Val Ser
 80 85 90

Ala Val Asp Ser Tyr Tyr Tyr Asp Asp Gly Cys Glu Pro Cys Gly
 95 100 105

Asn Asp Thr Phe Asn Arg Glu Pro Ala Ile Val Arg Phe Phe Ser
 110 115 120

Arg Phe Thr Glu Val Arg Glu Phe Ala Ile Val Pro Leu His Ala
 125 130 135

Ala Pro Gly Asp Ala Val Ala Glu Ile Asp Ala Leu Tyr Asp Val
 140 145 150

Tyr Leu Asp Val Gln Glu Lys Trp Gly Leu Glu Asp Val Met Leu
 155 160 165

Met Gly Asp Phe Asn Ala Gly Cys Ser Tyr Val Arg Pro Ser Gln
 170 175 180

Trp Ser Ser Ile Arg Leu Trp Thr Ser Pro Thr Phe Gln Trp Leu
 185 190 195

Ile Pr Asp Ser Ala Asp Thr Thr Ala Thr Pro Thr His Cys Ala
 200 205 210

Tyr Asp Arg Ile Val Val Ala Gly Met Leu Leu Arg Gly Ala Val
 215 220 225

Val Pro Asp Ser Ala Leu Pr Phe Asn Phe Gln Ala Ala Tyr Gly
 230 235 240

Leu Ser Asp Gln Leu Ala Gln Ala Ile Ser Asp His Tyr Pro Val
 245 250 255

Glu Val Met Leu Lys
 260

2) SEQ ID NO : 65 についての情報 :

(i) 配列の特徴 :

(A) 長さ : 260 アミノ酸

(B) 型 : アミノ酸

(D) トポロジー : 直鎖状

(x i) 配列の記載 : SEQ ID NO : 65 :

Leu Lys Ile Ala Ala Phe Asn Ile Gln Thr Phe Gly Glu Thr Lys
 1 5 10 15

Met Ser Asn Ala Thr Leu Val Ser Tyr Ile Val Gln Ile Leu Ser
 20 25 30

Arg Tyr Asp Ile Ala Leu Val Gln Glu Val Arg Asp Ser His Leu
 35 40 45

Thr Ala Val Gly Lys Leu Leu Asp Asn Leu Asn Gln Asp Ala Pro
 50 55 60

Asp Thr Tyr His Tyr Val Val Ser Ala Pro Leu Gly Arg Asn Ser
 65 70 75

Tyr Lys Glu Arg Tyr Leu Phe Val Tyr Arg Pro Asp Gln Val Ser
 80 85 90

Ala Val Asp Ser Tyr Tyr Tyr Asp Asp Gly Cys Glu Pro Cys Gly
 95 100 105

Asn Asp Thr Phe Asn Arg Glu Pro Ala Ile Val Arg Phe Phe Ser
 110 115 120

Arg Phe Thr Glu Val Arg Glu Phe Ala Ile Val Pro Leu His Ala
 125 130 135

Ala Pro Gly Asp Ala Val Ala Glu Ile Asp Ala Leu Tyr Asp Val
 140 145 150

Tyr Leu Asp Val Gln Glu Lys Trp Gly Leu Glu Asp Val Met Leu
 155 160 165

| | | |
|---|-----|-----|
| Met Gly Asp Phe Asn Ala Gly Cys Ser Tyr Val Arg Pro Ser Gln | | |
| | 170 | 180 |
| Trp Ser Ser Ile Arg Leu Trp Thr Ser Pro Thr Phe Gln Trp Leu | | |
| | 185 | 195 |
| Ile Pro Asp Ser Ala Asp Thr Thr Ala Thr Pro Thr His Cys Ala | | |
| | 200 | 210 |
| Tyr Asp Arg Ile Val Val Ala Gly Met Leu Leu Arg Gly Ala Val | | |
| | 215 | 225 |
| Val Pro Asp Ser Ala Leu Pro Phe Asn Phe Gln Ala Ala Tyr Gly | | |
| | 230 | 240 |
| Leu Ser Asp Gln Leu Ala Gln Ala Ile Ser Asp His Tyr Pro Val | | |
| | 245 | 255 |
| Glu Val Met Leu Lys | | |
| | 260 | |

(2) SEQ ID NO: 66 についての情報:

(i) 配列の特徴:

(A) 長さ: 260 アミノ酸

(B) 型: アミノ酸

(D) トポロジー: 直鎖状

(xi) 配列の記載: SEQ ID NO: 66:

| | | |
|---|-----|-----|
| Leu Lys Ile Ala Ala Phe Asn Ile Gln Thr Phe Gly Glu Thr Lys | | |
| 1 | 5 | 15 |
| Met Ser Asn Ala Thr Leu Val Ser Tyr Ile Val Gln Ile Leu Ser | | |
| | 20 | 30 |
| Arg Tyr Asp Ile Ala Leu Val Gln Glu Val Arg Asp Ser His Leu | | |
| | 35 | 45 |
| Thr Ala Val Gly Lys Leu Leu Asp Asn Leu Asn Gln Asp Ala Pro | | |
| | 50 | 60 |
| Asp Thr Tyr His Tyr Val Val Ser Cys Pro Leu Gly Arg Asn Ser | | |
| | 65 | 75 |
| Tyr Lys Glu Arg Tyr Leu Phe Val Tyr Arg Pro Asp Gln Val Ser | | |
| | 80 | 90 |
| Ala Val Asp Ser Tyr Tyr Tyr Asp Asp Gly Cys Glu Pro Cys Gly | | |
| | 95 | 105 |
| Asn Asp Thr Phe Asn Arg Glu Pro Ala Ile Val Arg Phe Phe Ser | | |
| | 110 | 120 |
| Arg Phe Thr Glu Val Arg Glu Phe Ala Ile Val Pro Leu His Ala | | |
| | 125 | 135 |

| | | | |
|---|-----|-----|-----|
| Ala Pro Gly Asp Ala Val Ala Glu Ile Asp Ala Leu Tyr Asp Val | 140 | 145 | 150 |
| Tyr Leu Asp Val Gln Glu Lys Trp Gly Leu Glu Asp Val Met Leu | 155 | 160 | 165 |
| Met Gly Asp Phe Asn Ala Gly Cys Ser Tyr Val Arg Pr Ser Gln | 170 | 175 | 180 |
| Trp Ser Ser Ile Arg Leu Trp Thr Ser Pro Thr Phe Gln Trp Leu | 185 | 190 | 195 |
| Ile Pro Asp Ser Ala Asp Thr Thr Ala Thr Pro Thr His Cys Ala | 200 | 205 | 210 |
| Tyr Asp Arg Ile Val Val Ala Gly Met Leu Leu Arg Gly Ala Val | 215 | 220 | 225 |
| Val Pro Asp Ser Ala Leu Pro Phe Asn Phe Gln Ala Ala Tyr Gly | 230 | 235 | 240 |
| Leu Ser Asp Gln Leu Ala Gln Ala Ile Ser Asp His Tyr Pro Val | 245 | 250 | 255 |
| Glu Val Met Leu Lys | 260 | | |

(2) S E Q I D N O : 6 7 についての情報 :

(i) 配列の特徴 :

(A) 長さ : 260 アミノ酸

(B) 型 : アミノ酸

(D) トポロジー : 直鎖状

(x i) 配列の記載 : S E Q I D N O : 6 7 :

| | | | | |
|---|----|-----|-----|----|
| Leu Lys Ile Ala Ala Phe Asn Ile Gln Thr Phe Gly Glu Thr Lys | 1 | 5 | 10 | 15 |
| Met Ser Asn Ala Thr Leu Val Ser Tyr Ile Val Gln Ile Leu Ser | 20 | 25 | 30 | |
| Arg Tyr Asp Ile Ala Leu Val Gln Glu Val Arg Asp Ser His Leu | 35 | 40 | 45 | |
| Thr Ala Val Gly Lys Leu Leu Asp Asn Leu Asn Gln Asp Ala Pro | 50 | 55 | 60 | |
| Asp Thr Tyr His Tyr Val Val Ser Met Pro Leu Gly Arg Asn Ser | 65 | 70 | 75 | |
| Tyr Lys Glu Arg Tyr Leu Phe Val Tyr Arg Pro Asp Gln Val Ser | 80 | 85 | 90 | |
| Ala Val Asp Ser Tyr Tyr Tyr Asp Asp Gly Cys Glu Pro Cys Gly | 95 | 100 | 105 | |

| | | |
|---|-----|-----|
| Asn Asp Thr Phe Asn Arg Glu Pro Ala Ile Val Arg Phe Phe Ser | | |
| 110 | 115 | 120 |
| Arg Phe Thr Glu Val Arg Glu Phe Ala Ile Val Pro Leu His Ala | | |
| 125 | 130 | 135 |
| Ala Pro Gly Asp Ala Val Ala Glu Ile Asp Ala Leu Tyr Asp Val | | |
| 140 | 145 | 150 |
| Tyr Leu Asp Val Gln Glu Lys Trp Gly Leu Glu Asp Val Met Leu | | |
| 155 | 160 | 165 |
| Met Gly Asp Phe Asn Ala Gly Cys Ser Tyr Val Arg Pro Ser Gln | | |
| 170 | 175 | 180 |
| Trp Ser Ser Ile Arg Leu Trp Thr Ser Pro Thr Phe Gln Trp Leu | | |
| 185 | 190 | 195 |
| Ile Pro Asp Ser Ala Asp Thr Thr Ala Thr Pro Thr His Cys Ala | | |
| 200 | 205 | 210 |
| Tyr Asp Arg Ile Val Val Ala Gly Met Leu Leu Arg Gly Ala Val | | |
| 215 | 220 | 225 |
| Val Pro Asp Ser Ala Leu Pro Phe Asn Phe Gln Ala Ala Tyr Gly | | |
| 230 | 235 | 240 |
| Leu Ser Asp Gln Leu Ala Gln Ala Ile Ser Asp His Tyr Pro Val | | |
| 245 | 250 | 255 |
| Glu Val Met Leu Lys | | |
| 260 | | |

(2) SEQ ID NO: 68 についての情報:

(1) 配列の特徴:

(A) 長さ: 260 アミノ酸

(B) 型: アミノ酸

(D) トポロジー: 直鎖状

(xi) 配列の記載: SEQ ID NO: 68:

| | | |
|---|----|-------|
| Leu Lys Ile Ala Ala Phe Asn Ile Gln Thr Phe Gly Glu Thr Lys | | |
| 1 | 5 | 10 15 |
| Met Ser Asn Ala Thr Leu Val Ser Tyr Ile Val Gln Ile Leu Ser | | |
| 20 | 25 | 30 |
| Arg Tyr Asp Ile Ala Leu Val Gln Glu Val Arg Asp Ser His Leu | | |
| 35 | 40 | 45 |
| Thr Ala Val Gly Lys Leu Leu Asp Asn Leu Asn Gln Asp Ala Pro | | |
| 50 | 55 | 60 |
| Asp Thr Tyr His Tyr Val Val Ser Glu Pro Leu Gly Arg Asn Ser | | |
| 65 | 70 | 75 |

Tyr Lys Glu Arg Tyr Leu Phe Val Tyr Arg Pro Asp Gln Val Ser
 80 85 90
 Ala Val Asp Ser Tyr Tyr Tyr Asp Asp Gly Cys Glu Pro Cys Gly
 95 100 105
 Asn Asp Thr Phe Asn Arg Glu Pro Cys Ile Val Arg Phe Phe Ser
 110 115 120
 Arg Phe Thr Glu Val Arg Glu Phe Ala Ile Val Pro Leu His Ala
 125 130 135
 Ala Pro Gly Asp Ala Val Ala Glu Ile Asp Ala Leu Tyr Asp Val
 140 145 150
 Tyr Leu Asp Val Gln Glu Lys Trp Gly Leu Glu Asp Val Met Leu
 155 160 165
 Met Gly Asp Phe Asn Ala Gly Cys Ser Tyr Val Arg Pro Ser Gln
 170 175 180
 Trp Ser Ser Ile Arg Leu Trp Thr Ser Pro Thr Phe Gln Trp Leu
 185 190 195
 Ile Pro Asp Ser Ala Asp Thr Thr Ala Thr Pro Thr His Cys Ala
 200 205 210
 Tyr Asp Arg Ile Val Val Ala Gly Met Leu Leu Arg Gly Ala Val
 215 220 225
 Val Pro Asp Ser Ala Leu Pro Phe Asn Phe Gln Ala Ala Tyr Gly
 230 235 240
 Leu Ser Asp Gln Leu Ala Gln Ala Ile Ser Asp His Tyr Pro Val
 245 250 255
 Glu Val Met Leu Lys
 260

(2) SEQ ID NO: 69 についての情報:

(1) 配列の特徴:

(A) 長さ: 260 アミノ酸

(B) 型: アミノ酸

(D) トポロジー: 直鎖状

(xi) 配列の記載: SEQ ID NO: 69:

Leu Lys Ile Ala Ala Phe Asn Ile Gln Thr Phe Gly Glu Thr Lys
 1 5 10 15
 Met Ser Asn Ala Thr Leu Val Ser Tyr Ile Val Gln Ile Leu Ser
 20 25 30
 Arg Tyr Asp Ile Ala Leu Val Gln Glu Val Arg Asp Ser His Leu
 35 40 45

Thr Ala Val Gly Lys Leu Leu Asp Asn Leu Asn Gln Asp Ala Pro
 50 55 60
 Asp Thr Tyr His Tyr Val Val Ser Glu Pro Leu Gly Arg Asn Ser
 65 70 75
 Tyr Lys Glu Arg Tyr Leu Phe Val Tyr Arg Pro Asp Gln Val Ser
 80 85 90
 Ala Val Asp Ser Tyr Tyr Tyr Asp Asp Gly Cys Glu Pro Cys Gly
 95 100 105
 Asn Asp Thr Phe Asn Arg Glu Pro Glu Ile Val Arg Phe Phe Ser
 110 115 120
 Arg Phe Thr Glu Val Arg Glu Phe Ala Ile Val Pro Leu His Ala
 125 130 135
 Ala Pro Gly Asp Ala Val Ala Glu Ile Asp Ala Leu Tyr Asp Val
 140 145 150
 Tyr Leu Asp Val Gln Glu Lys Trp Gly Leu Glu Asp Val Met Leu
 155 160 165
 Met Gly Asp Phe Asn Ala Gly Cys Ser Tyr Val Arg Pro Ser Gln
 170 175 180
 Trp Ser Ser Ile Arg Leu Trp Thr Ser Pro Thr Phe Gln Trp Leu
 185 190 195
 Ile Pro Asp Ser Ala Asp Thr Thr Ala Thr Pro Thr His Cys Ala
 200 205 210
 Tyr Asp Arg Ile Val Val Ala Gly Met Leu Leu Arg Gly Ala Val
 215 220 225
 Val Pro Asp Ser Ala Leu Pro Phe Asn Phe Gln Ala Ala Tyr Gly
 230 235 240
 Leu Ser Asp Gln Leu Ala Gln Ala Ile Ser Asp His Tyr Pro Val
 245 250 255
 Glu Val Met Leu Lys
 260

(2) SEQ ID NO: 70 についての情報:

(1) 配列の特徴:

(A) 長さ: 260 アミノ酸

(B) 型: アミノ酸

(D) トポロジー: 直鎖状

(xi) 配列の記載: SEQ ID NO: 70:

Leu Lys Ile Ala Ala Phe Asn Ile Gln Thr Phe Gly Glu Thr Lys
 1 5 10 15

| | | | |
|---|-----|-----|-----|
| Met Ser Asn Ala Thr Leu Val Ser Tyr Ile Val Gln Ile Leu Ser | 20 | 25 | 30 |
| Arg Tyr Asp Ile Ala Leu Val Gln Glu Val Arg Asp Ser His Leu | 35 | 40 | 45 |
| Thr Ala Val Gly Lys Leu Leu Asp Asn Leu Asn Gln Asp Ala Pro | 50 | 55 | 60 |
| Asp Thr Tyr His Tyr Val Val Ser Glu Pro Leu Gly Arg Asn Ser | 65 | 70 | 75 |
| Tyr Lys Glu Arg Tyr Leu Phe Val Tyr Arg Pro Asp Gln Val Ser | 80 | 85 | 90 |
| Ala Val Asp Ser Tyr Tyr Tyr Asp Asp Gly Cys Glu Pro Cys Gly | 95 | 100 | 105 |
| Asn Asp Thr Phe Asn Arg Glu Pro Gly Ile Val Arg Phe Phe Ser | 110 | 115 | 120 |
| Arg Phe Thr Glu Val Arg Glu Phe Ala Ile Val Pro Leu His Ala | 125 | 130 | 135 |
| Ala Pro Gly Asp Ala Val Ala Glu Ile Asp Ala Leu Tyr Asp Val | 140 | 145 | 150 |
| Tyr Leu Asp Val Gln Glu Lys Trp Gly Leu Glu Asp Val Met Leu | 155 | 160 | 165 |
| Met Gly Asp Phe Asn Ala Gly Cys Ser Tyr Val Arg Pro Ser Gln | 170 | 175 | 180 |
| Trp Ser Ser Ile Arg Leu Trp Thr Ser Pro Thr Phe Gln Trp Leu | 185 | 190 | 195 |
| Ile Pro Asp Ser Ala Asp Thr Thr Ala Thr Pro Thr His Cys Ala | 200 | 205 | 210 |
| Tyr Asp Arg Ile Val Val Ala Gly Met Leu Leu Arg Gly Ala Val | 215 | 220 | 225 |
| Val Pro Asp Ser Ala Leu Pro Phe Asn Phe Gln Ala Ala Tyr Gly | 230 | 235 | 240 |
| Leu Ser Asp Gln Leu Ala Gln Ala Ile Ser Asp His Tyr Pro Val | 245 | 250 | 255 |
| Glu Val Met Leu Lys | 260 | | |

(2) SEQ ID NO : 71 についての情報 :

(i) 配列の特徴 :

(A) 長さ : 260 アミノ酸

(B) 型 : アミノ酸

(D) トポロジー : 直鎖状

(x i) 配列の記載: SEQ ID NO: 71:

| | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|----|
| Leu | Lys | Ile | Ala | Ala | Phe | Asn | Ile | Gln | Thr | Phe | Gly | Glu | Thr | Lys | 1 | 5 | 10 | 15 |
| Met | Ser | Asn | Ala | Thr | Leu | Val | Ser | Tyr | Ile | Val | Gln | Ile | Leu | Ser | 20 | 25 | 30 | |
| Arg | Tyr | Asp | Ile | Ala | Leu | Val | Gln | Glu | Val | Arg | Asp | Ser | His | Leu | 35 | 40 | 45 | |
| Thr | Ala | Val | Gly | Lys | Leu | Leu | Asp | Asn | Leu | Asn | Gln | Asp | Ala | Pro | 50 | 55 | 60 | |
| Asp | Thr | Tyr | His | Tyr | Val | Val | Ser | Glu | Pro | Leu | Gly | Arg | Asn | Ser | 65 | 70 | 75 | |
| Tyr | Lys | Glu | Arg | Tyr | Leu | Phe | Val | Tyr | Arg | Pro | Asp | Gln | Val | Ser | 80 | 85 | 90 | |
| Ala | Val | Asp | Ser | Tyr | Tyr | Tyr | Asp | Asp | Gly | Cys | Glu | Pro | Cys | Gly | 95 | 100 | 105 | |
| Asn | Asp | Thr | Phe | Asn | Arg | Glu | Pro | His | Ile | Val | Arg | Phe | Phe | Ser | 110 | 115 | 120 | |
| Arg | Phe | Thr | Glu | Val | Arg | Glu | Phe | Ala | Ile | Val | Pro | Leu | His | Ala | 125 | 130 | 135 | |
| Ala | Pro | Gly | Asp | Ala | Val | Ala | Glu | Ile | Asp | Ala | Leu | Tyr | Asp | Val | 140 | 145 | 150 | |
| Tyr | Leu | Asp | Val | Gln | Glu | Lys | Trp | Gly | Leu | Glu | Asp | Val | Met | Leu | 155 | 160 | 165 | |
| Met | Gly | Asp | Phe | Asn | Ala | Gly | Cys | Ser | Tyr | Val | Arg | Pro | Ser | Gln | 170 | 175 | 180 | |
| Trp | Ser | Ser | Ile | Arg | Leu | Trp | Thr | Ser | Pro | Thr | Phe | Gln | Trp | Leu | 185 | 190 | 195 | |
| Ile | Pro | Asp | Ser | Ala | Asp | Thr | Thr | Ala | Thr | Pro | Thr | His | Cys | Ala | 200 | 205 | 210 | |
| Tyr | Asp | Arg | Ile | Val | Val | Ala | Gly | Met | Leu | Leu | Arg | Gly | Ala | Val | 215 | 220 | 225 | |
| Val | Pro | Asp | Ser | Ala | Leu | Pro | Phe | Asn | Phe | Gln | Ala | Ala | Tyr | Gly | 230 | 235 | 240 | |
| Leu | Ser | Asp | Gln | Leu | Ala | Gln | Ala | Ile | Ser | Asp | His | Tyr | Pro | Val | 245 | 250 | 255 | |
| Glu | Val | Met | Leu | Lys | 260 | | | | | | | | | | | | | |

(2) SEQ ID NO: 72 についての情報:

(i) 配列の特徴:

(A) 長さ: 260 アミノ酸

(B) 型: アミノ酸

(D) トポロジー: 直鎖状

(xi) 配列の記載: SEQ ID NO: 72:

| | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|----|
| Leu | Lys | Ile | Ala | Ala | Phe | Asn | Ile | Gln | Thr | Phe | Gly | Glu | Thr | Lys | 1 | 5 | 10 | 15 |
| Met | Ser | Asn | Ala | Thr | Leu | Val | Ser | Tyr | Ile | Val | Gln | Ile | Leu | Ser | 20 | 25 | 30 | |
| Arg | Tyr | Asp | Ile | Ala | Leu | Val | Gln | Glu | Val | Arg | Asp | Ser | His | Leu | 35 | 40 | 45 | |
| Thr | Ala | Val | Gly | Lys | Leu | Leu | Asp | Asn | Leu | Asn | Gln | Asp | Ala | Pro | 50 | 55 | 60 | |
| Asp | Thr | Tyr | His | Tyr | Val | Val | Ser | Glu | Pro | Leu | Gly | Arg | Asn | Ser | 65 | 70 | 75 | |
| Tyr | Lys | Glu | Arg | Tyr | Leu | Phe | Val | Tyr | Arg | Pro | Asp | Gln | Val | Ser | 80 | 85 | 90 | |
| Ala | Val | Asp | Ser | Tyr | Tyr | Tyr | Asp | Asp | Gly | Cys | Glu | Pro | Cys | Gly | 95 | 100 | 105 | |
| Asn | Asp | Thr | Phe | Asn | Arg | Glu | Pro | Lys | Ile | Val | Arg | Phe | Phe | Ser | 110 | 115 | 120 | |
| Arg | Phe | Thr | Glu | Val | Arg | Glu | Phe | Ala | Ile | Val | Pro | Leu | His | Ala | 125 | 130 | 135 | |
| Ala | Pro | Gly | Asp | Ala | Val | Ala | Glu | Ile | Asp | Ala | Leu | Tyr | Asp | Val | 140 | 145 | 150 | |
| Tyr | Leu | Asp | Val | Gln | Glu | Lys | Trp | Gly | Leu | Glu | Asp | Val | Met | Leu | 155 | 160 | 165 | |
| Met | Gly | Asp | Phe | Asn | Ala | Gly | Cys | Ser | Tyr | Val | Arg | Pro | Ser | Gln | 170 | 175 | 180 | |
| Trp | Ser | Ser | Ile | Arg | Leu | Trp | Thr | Ser | Pro | Thr | Phe | Gln | Trp | Leu | 185 | 190 | 195 | |
| Ile | Pro | Asp | Ser | Ala | Asp | Thr | Thr | Ala | Thr | Pro | Thr | His | Cys | Ala | 200 | 205 | 210 | |
| Tyr | Asp | Arg | Ile | Val | Val | Ala | Gly | Met | Leu | Leu | Arg | Gly | Ala | Val | 215 | 220 | 225 | |
| Val | Pro | Asp | Ser | Ala | Leu | Pro | Phe | Asn | Phe | Gln | Ala | Ala | Tyr | Gly | 230 | 235 | 240 | |
| Leu | Ser | Asp | Gln | Leu | Ala | Gln | Ala | Ile | Ser | Asp | His | Tyr | Pro | Val | 245 | 250 | 255 | |

Glu Val Met Leu Lys
260

(2) SEQ ID NO: 73 についての情報:

(i) 配列の特徴:

(A) 長さ: 260 アミノ酸

(B) 型: アミノ酸

(D) トポロジー: 直鎖状

(xi) 配列の記載: SEQ ID NO: 73:

| | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|----|
| Leu | Lys | Ile | Ala | Ala | Phe | Asn | Ile | Gln | Thr | Phe | Gly | Glu | Thr | Lys | 1 | 5 | 10 | 15 |
| Met | Ser | Asn | Ala | Thr | Leu | Val | Ser | Tyr | Ile | Val | Gln | Ile | Leu | Ser | 20 | 25 | 30 | |
| Arg | Tyr | Asp | Ile | Ala | Leu | Val | Gln | Glu | Val | Arg | Asp | Ser | His | Leu | 35 | 40 | 45 | |
| Thr | Ala | Val | Gly | Lys | Leu | Leu | Asp | Asn | Leu | Asn | Gln | Asp | Ala | Pro | 50 | 55 | 60 | |
| Asp | Thr | Tyr | His | Tyr | Val | Val | Ser | Glu | Pro | Leu | Gly | Arg | Asn | Ser | 65 | 70 | 75 | |
| Tyr | Lys | Glu | Arg | Tyr | Leu | Phe | Val | Tyr | Arg | Pro | Asp | Gln | Val | Ser | 80 | 85 | 90 | |
| Ala | Val | Asp | Ser | Tyr | Tyr | Tyr | Asp | Asp | Gly | Cys | Glu | Pro | Cys | Gly | 95 | 100 | 105 | |
| Asn | Asp | Thr | Phe | Asn | Arg | Glu | Pro | Leu | Ile | Val | Arg | Phe | Phe | Ser | 110 | 115 | 120 | |
| Arg | Phe | Thr | Glu | Val | Arg | Glu | Phe | Ala | Ile | Val | Pro | Leu | His | Ala | 125 | 130 | 135 | |
| Ala | Pro | Gly | Asp | Ala | Val | Ala | Glu | Ile | Asp | Ala | Leu | Tyr | Asp | Val | 140 | 145 | 150 | |
| Tyr | Leu | Asp | Val | Gln | Glu | Lys | Trp | Gly | Leu | Glu | Asp | Val | Met | Leu | 155 | 160 | 165 | |
| Met | Gly | Asp | Phe | Asn | Ala | Gly | Cys | Ser | Tyr | Val | Arg | Pro | Ser | Gln | 170 | 175 | 180 | |
| Trp | Ser | Ser | Ile | Arg | Leu | Trp | Thr | Ser | Pro | Thr | Phe | Gln | Trp | Leu | 185 | 190 | 195 | |
| Ile | Pro | Asp | Ser | Ala | Asp | Thr | Thr | Ala | Thr | Pro | Thr | His | Cys | Ala | 200 | 205 | 210 | |
| Tyr | Asp | Arg | Ile | Val | Val | Ala | Gly | Met | Leu | Leu | Arg | Gly | Ala | Val | 215 | 220 | 225 | |

Val Pro Asp Ser Ala Leu Pro Phe Asn Phe Gln Ala Ala Tyr Gly
 230 235 240

Leu Ser Asp Gln Leu Ala Gln Ala Ile Ser Asp His Tyr Pro Val
 245 250 255

Glu Val Met Leu Lys
 260

(2) S E Q I D N O : 7 4 についての情報 :

(i) 配列の特徴 :

(A) 長さ : 260 アミノ酸

(B) 型 ; アミノ酸

(D) トポロジー : 直鎖状

(x i) 配列の記載 : S E Q I D N O : 7 4 :

Leu Lys Ile Ala Ala Phe Asn Ile Gln Thr Phe Gly Glu Thr Lys
 1 5 10 15

Met Ser Asn Ala Thr Leu Val Ser Tyr Ile Val Gln Ile Leu Ser
 20 25 30

Arg Tyr Asp Ile Ala Leu Val Gln Glu Val Arg Asp Ser His Leu
 35 40 45

Thr Ala Val Gly Lys Leu Leu Asp Asn Leu Asn Gln Asp Ala Pro
 50 55 60

Asp Thr Tyr His Tyr Val Val Ser Glu Pro Leu Gly Arg Asn Ser
 65 70 75

Tyr Lys Glu Arg Tyr Leu Phe Val Tyr Arg Pro Asp Gln Val Ser
 80 85 90

Ala Val Asp Ser Tyr Tyr Tyr Asp Asp Gly Cys Glu Pro Cys Gly
 95 100 105

Asn Asp Thr Phe Asn Arg Glu Pro Met Ile Val Arg Phe Phe Ser
 110 115 120

Arg Phe Thr Glu Val Arg Glu Phe Ala Ile Val Pro Leu His Ala
 125 130 135

Ala Pro Gly Asp Ala Val Ala Glu Ile Asp Ala Leu Tyr Asp Val
 140 145 150

Tyr Leu Asp Val Gln Glu Lys Trp Gly Leu Glu Asp Val Met Leu
 155 160 165

Met Gly Asp Phe Asn Ala Gly Cys Ser Tyr Val Arg Pro Ser Gln
 170 175 180

Trp Ser Ser Ile Arg Leu Trp Thr Ser Pro Thr Phe Gln Trp Leu
 185 190 195

Ile Pro Asp Ser Ala Asp Thr Thr Ala Thr Pro Thr His Cys Ala
 200 205 210

Tyr Asp Arg Ile Val Val Ala Gly Met Leu Leu Arg Gly Ala Val
 215 220 225

Val Pro Asp Ser Ala Leu Pro Phe Asn Ph Gln Ala Ala Tyr Gly
 230 235 240

Leu Ser Asp Gln Leu Ala Gln Ala Ile Ser Asp His Tyr Pro Val
 245 250 255

Glu Val Met Leu Lys
 260

(2) SEQ ID NO: 75 についての情報:

(i) 配列の特徴:

(A) 長さ: 260 アミノ酸

(B) 型: アミノ酸

(D) トポロジー: 直鎖状

(xi) 配列の記載: SEQ ID NO: 75:

Leu Lys Ile Ala Ala Phe Asn Ile Gln Thr Phe Gly Glu Thr Lys
 1 5 10 15

Met Ser Asn Ala Thr Leu Val Ser Tyr Ile Val Gln Ile Leu Ser
 20 25 30

Arg Tyr Asp Ile Ala Leu Val Gln Glu Val Arg Asp Ser His Leu
 35 40 45

Thr Ala Val Gly Lys Leu Leu Asp Asn Leu Asn Gln Asp Ala Pro
 50 55 60

Asp Thr Tyr His Tyr Val Val Ser Glu Pro Leu Gly Arg Asn Ser
 65 70 75

Tyr Lys Glu Arg Tyr Leu Phe Val Tyr Arg Pro Asp Gln Val Ser
 80 85 90

Ala Val Asp Ser Tyr Tyr Tyr Asp Asp Gly Cys Glu Pro Cys Gly
 95 100 105

Asn Asp Thr Phe Asn Arg Glu Pro Gln Ile Val Arg Phe Phe Ser
 110 115 120

Arg Phe Thr Glu Val Arg Glu Phe Ala Ile Val Pro Leu His Ala
 125 130 135

Ala Pro Gly Asp Ala Val Ala Glu Ile Asp Ala Leu Tyr Asp Val
 140 145 150

Tyr Leu Asp Val Gln Glu Lys Trp Gly Leu Glu Asp Val Met Leu
 155 160 165

Met Gly Asp Phe Asn Ala Gly Cys Ser Tyr Val Arg Pro Ser Gln
 170 175 180

Trp Ser Ser Ile Arg Leu Trp Thr Ser Pro Thr Phe Gln Trp Leu
 185 190 195

Ile Pro Asp Ser Ala Asp Thr Thr Ala Thr Pro Thr His Cys Ala
 200 205 210

Tyr Asp Arg Ile Val Val Ala Gly Met Leu Leu Arg Gly Ala Val
 215 220 225

Val Pro Asp Ser Ala Leu Pro Phe Asn Phe Gln Ala Ala Tyr Gly
 230 235 240

Leu Ser Asp Gln Leu Ala Gln Ala Ile Ser Asp His Tyr Pro Val
 245 250 255

Glu Val Met Leu Lys
 260

(2) S E Q I D N O : 7 6 についての情報 :

(1) 配列の特徴 :

(A) 長さ : 260 アミノ酸

(B) 型 : アミノ酸

(D) トポロジー : 直鎖状

(x i) 配列の記載 : S E Q I D N O : 7 6 :

Leu Lys Ile Ala Ala Phe Asn Ile Gln Thr Phe Gly Glu Thr Lys
 1 5 10 15

Met Ser Asn Ala Thr Leu Val Ser Tyr Ile Val Gln Ile Leu Ser
 20 25 30

Arg Tyr Asp Ile Ala Leu Val Gln Glu Val Arg Asp Ser His Leu
 35 40 45

Thr Ala Val Gly Lys Leu Leu Asp Asn Leu Asn Gln Asp Ala Pro
 50 55 60

Asp Thr Tyr His Tyr Val Val Ser Glu Pro Leu Gly Arg Asn Ser
 65 70 75

Tyr Lys Glu Arg Tyr Leu Phe Val Tyr Arg Pro Asp Gln Val Ser
 80 85 90

Ala Val Asp Ser Tyr Tyr Tyr Asp Asp Gly Cys Glu Pro Cys Gly
 95 100 105

Asn Asp Thr Phe Asn Arg Glu Pro Arg Ile Val Arg Phe Phe Ser
 110 115 120

Arg Phe Thr Glu Val Arg Glu Phe Ala Ile Val Pro Leu His Ala
 125 130 135

| | | | |
|---|-----|-----|-----|
| Ala Pro Gly Asp Ala Val Ala Glu Ile Asp Ala Leu Tyr Asp Val | 140 | 145 | 150 |
| Tyr Leu Asp Val Gln Glu Lys Trp Gly Leu Glu Asp Val Met Leu | 155 | 160 | 165 |
| Met Gly Asp Phe Asn Ala Gly Cys Ser Tyr Val Arg Pro Ser Gln | 170 | 175 | 180 |
| Trp Ser Ser Ile Arg Leu Trp Thr Ser Pro Thr Phe Gln Trp Leu | 185 | 190 | 195 |
| Ile Pro Asp Ser Ala Asp Thr Thr Ala Thr Pro Thr His Cys Ala | 200 | 205 | 210 |
| Tyr Asp Arg Ile Val Val Ala Gly Met Leu Leu Arg Gly Ala Val | 215 | 220 | 225 |
| Val Pro Asp Ser Ala Leu Pro Phe Asn Phe Gln Ala Ala Tyr Gly | 230 | 235 | 240 |
| Leu Ser Asp Gln Leu Ala Gln Ala Ile Ser Asp His Tyr Pro Val | 245 | 250 | 255 |
| Glu Val Met Leu Lys | 260 | | |

(2) S E Q I D N O : 7 7 についての情報 :

(i) 配列の特徴 :

(A) 長さ : 260 アミノ酸

(B) 型 : アミノ酸

(D) トポロジー : 直鎖状

(x i) 配列の記載 : S E Q I D N O : 7 7 :

| | | | | |
|---|----|-----|-----|----|
| Leu Lys Ile Ala Ala Phe Asn Ile Gln Thr Phe Gly Glu Thr Lys | 1 | 5 | 10 | 15 |
| Met Ser Asn Ala Thr Leu Val Ser Tyr Ile Val Gln Ile Leu Ser | 20 | 25 | 30 | |
| Arg Tyr Asp Ile Ala Leu Val Gln Glu Val Arg Asp Ser His Leu | 35 | 40 | 45 | |
| Thr Ala Val Gly Lys Leu Leu Asp Asn Leu Asn Gln Asp Ala Pro | 50 | 55 | 60 | |
| Asp Thr Tyr His Tyr Val Val Ser Glu Pro Leu Gly Arg Asn Ser | 65 | 70 | 75 | |
| Tyr Lys Glu Arg Tyr Leu Phe Val Tyr Arg Pro Asp Gln Val Ser | 80 | 85 | 90 | |
| Ala Val Asp Ser Tyr Tyr Tyr Asp Asp Gly Cys Glu Pro Cys Gly | 95 | 100 | 105 | |

Asn Asp Thr Phe Asn Arg Glu Pro Trp Ile Val Arg Phe Phe Ser
 110 115 120
 Arg Phe Thr Glu Val Arg Glu Phe Ala Ile Val Pro Leu His Ala
 125 130 135
 Ala Pro Gly Asp Ala Val Ala Glu Ile Asp Ala Leu Tyr Asp Val
 140 145 150
 Tyr Leu Asp Val Gln Glu Lys Trp Gly Leu Glu Asp Val Met Leu
 155 160 165
 Met Gly Asp Phe Asn Ala Gly Cys Ser Tyr Val Arg Pro Ser Gln
 170 175 180
 Trp Ser Ser Ile Arg Leu Trp Thr Ser Pro Thr Phe Gln Trp Leu
 185 190 195
 Ile Pro Asp Ser Ala Asp Thr Thr Ala Thr Pro Thr His Cys Ala
 200 205 210
 Tyr Asp Arg Ile Val Val Ala Gly Met Leu Leu Arg Gly Ala Val
 215 220 225
 Val Pro Asp Ser Ala Leu Pro Phe Asn Phe Gln Ala Ala Tyr Gly
 230 235 240
 Leu Ser Asp Gln Leu Ala Gln Ala Ile Ser Asp His Tyr Pro Val
 245 250 255
 Glu Val Met Leu Lys
 260

(2) SEQ ID NO: 78 についての情報:

(1) 配列の特徴:

(A) 長さ: 260 アミノ酸

(B) 型: アミノ酸

(D) トポロジー: 直鎖状

(xi) 配列の記載: SEQ ID NO: 78:

Leu Lys Ile Ala Ala Phe Asn Ile Gln Thr Phe Gly Glu Thr Lys
 1 5 10 15
 Met Ser Asn Ala Thr Leu Val Ser Tyr Ile Val Gln Ile Leu Ser
 20 25 30
 Arg Tyr Asp Ile Ala Leu Val Gln Glu Val Arg Asp Ser His Leu
 35 40 45
 Thr Ala Val Gly Lys Leu Leu Asp Asn Leu Asn Gln Asp Ala Pro
 50 55 60
 Asp Thr Tyr His Tyr Val Val Ser Glu Pro Leu Gly Arg Asn Ser
 65 70 75

Tyr Lys Glu Arg Tyr Leu Phe Val Tyr Arg Pro Asp Gln Val Ser
 80 85 90
 Ala Val Asp Ser Tyr Tyr Tyr Asp Asp Gly Cys Glu Pro Cys Gly
 95 100 105
 Asn Asp Thr Phe Asn Arg Glu Pro Tyr Ile Val Arg Phe Phe Ser
 110 115 120
 Arg Phe Thr Glu Val Arg Glu Phe Ala Ile Val Pro Leu His Ala
 125 130 135
 Ala Pro Gly Asp Ala Val Ala Glu Ile Asp Ala Leu Tyr Asp Val
 140 145 150
 Tyr Leu Asp Val Gln Glu Lys Trp Gly Leu Glu Asp Val Met Leu
 155 160 165
 Met Gly Asp Phe Asn Ala Gly Cys Ser Tyr Val Arg Pro Ser Gln
 170 175 180
 Trp Ser Ser Ile Arg Leu Trp Thr Ser Pro Thr Phe Gln Trp Leu
 185 190 195
 Ile Pro Asp Ser Ala Asp Thr Thr Ala Thr Pro Thr His Cys Ala
 200 205 210
 Tyr Asp Arg Ile Val Val Ala Gly Met Leu Leu Arg Gly Ala Val
 215 220 225
 Val Pro Asp Ser Ala Leu Pro Phe Asn Phe Gln Ala Ala Tyr Gly
 230 235 240
 Leu Ser Asp Gln Leu Ala Gln Ala Ile Ser Asp His Tyr Pro Val
 245 250 255
 Glu Val Met Leu Lys
 260

(2) SEQ ID NO : 79 についての情報 :

(i) 配列の特徴 :

(A) 長さ : 260 アミノ酸

(B) 型 : アミノ酸

(D) トポロジー : 直鎖状

(xi) 配列の記載 : SEQ ID NO : 79 :

Leu Lys Ile Ala Ala Phe Asn Ile Gln Thr Phe Gly Glu Thr Lys
 1 5 10 15
 35 Met Ser Asn Ala Thr Leu Val Ser Tyr Ile Val Gln Ile Leu Ser
 20 25 30
 Arg Tyr Asp Ile Ala Leu Val Gln Glu Val Arg Asp Ser Asn Leu
 35 40 45

Thr Ala Val Gly Lys Leu Leu Asp Asn Leu Asn Gln Asp Ala Pro
 50 55 60
 Asp Thr Tyr His Tyr Val Val Ser Glu Pro Leu Gly Arg Asn Ser
 65 70 75
 Tyr Lys Glu Arg Tyr Leu Phe Val Tyr Arg Pro Asp Gln Val Ser
 80 85 90
 Ala Val Asp Ser Tyr Tyr Tyr Asp Asp Gly Cys Glu Pro Cys Gly
 95 100 105
 Asn Asp Thr Phe Asn Arg Glu Pro Ala Ile Val Arg Phe Phe Ser
 110 115 120
 Arg Phe Thr Glu Val Arg Glu Phe Ala Ile Val Pro Leu His Ala
 125 130 135
 Ala Pro Gly Asp Ala Val Ala Glu Ile Asp Ala Leu Tyr Asp Val
 140 145 150
 Tyr Leu Asp Val Gln Glu Lys Trp Gly Leu Glu Asp Val Met Leu
 155 160 165
 Met Gly Asp Phe Asn Ala Gly Cys Ser Tyr Val Arg Pro Ser Gln
 170 175 180
 Trp Ser Ser Ile Arg Leu Trp Thr Ser Pro Thr Phe Gln Trp Leu
 185 190 195
 Ile Pro Asp Ser Ala Asp Thr Thr Ala Thr Pro Thr His Cys Ala
 200 205 210
 Tyr Asp Arg Ile Val Val Ala Gly Met Leu Leu Arg Gly Ala Val
 215 220 225
 Val Pro Asp Ser Ala Leu Pro Phe Asn Phe Gln Ala Ala Tyr Gly
 230 235 240
 Leu Ser Asp Gln Leu Ala Gln Ala Ile Ser Asp His Tyr Pro Val
 245 250 255
 Glu Val Met Leu Lys
 260

(2) S E Q I D N O : 80 についての情報 :

(i) 配列の特徴 :

(A) 長さ : 260 アミノ酸

(B) 型 : アミノ酸

(D) トポロジー : 直鎖状

(x i) 配列の記載 : S E Q I D N O : 80 :

Leu Lys Ile Ala Ala Phe Asn Ile Gln Thr Phe Gly Glu Thr Lys
 1 5 10 15

| | | | |
|---|-----|-----|-----|
| Met Ser Asn Ala Thr Leu Val Ser Tyr Ile Val Gln Ile Leu Ser | 20 | 25 | 30 |
| Arg Tyr Asp Ile Ala Leu Val Gln Glu Val Arg Asp Ser His Leu | 35 | 40 | 45 |
| Thr Ala Val Gly Lys Leu Leu Asp Asn Leu Asn Gln Thr Ala Pro | 50 | 55 | 60 |
| Asp Thr Tyr His Tyr Val Val Ser Glu Pro Leu Gly Arg Asn Ser | 65 | 70 | 75 |
| Tyr Lys Glu Arg Tyr Leu Phe Val Tyr Arg Pro Asp Gln Val Ser | 80 | 85 | 90 |
| Ala Val Asp Ser Tyr Tyr Tyr Asp Asp Gly Cys Glu Pro Cys Gly | 95 | 100 | 105 |
| Asn Asp Thr Phe Asn Arg Glu Pro Ala Ile Val Arg Phe Phe Ser | 110 | 115 | 120 |
| Arg Phe Thr Glu Val Arg Glu Phe Ala Ile Val Pro Leu His Ala | 125 | 130 | 135 |
| Ala Pro Gly Asp Ala Val Ala Glu Ile Asp Ala Leu Tyr Asp Val | 140 | 145 | 150 |
| Tyr Leu Asp Val Gln Glu Lys Trp Gly Leu Glu Asp Val Met Leu | 155 | 160 | 165 |
| Met Gly Asp Phe Asn Ala Gly Cys Ser Tyr Val Arg Pro Ser Gln | 170 | 175 | 180 |
| Trp Ser Ser Ile Arg Leu Trp Thr Ser Pro Thr Phe Gln Trp Leu | 185 | 190 | 195 |
| Ile Pro Asp Ser Ala Asp Thr Thr Ala Thr Pro Thr His Cys Ala | 200 | 205 | 210 |
| Tyr Asp Arg Ile Val Val Ala Gly Met Leu Leu Arg Gly Ala Val | 215 | 220 | 225 |
| Val Pro Asp Ser Ala Leu Pro Phe Asn Phe Gln Ala Ala Tyr Gly | 230 | 235 | 240 |
| Leu Ser Asp Gln Leu Ala Gln Ala Ile Ser Asp His Tyr Pro Val | 245 | 250 | 255 |
| Glu Val Met Leu Lys | 260 | | |

(2) S E Q I D N O : 8 1 についての情報 :

(i) 配列の特徴 :

(A) 長さ : 260 アミノ酸

(B) 型 : アミノ酸

(D) トポロジー : 直鎖状

(x i) 配列の記載 : S E Q I D N O : 8 1 :

| | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|----|
| Leu | Lys | Ile | Ala | Ala | Phe | Asn | Ile | Gln | Thr | Phe | Gly | Glu | Thr | Lys | 1 | 5 | 10 | 15 |
| Met | Ser | Asn | Ala | Thr | Leu | Val | Ser | Tyr | Ile | Val | Gln | Ile | Leu | Ser | 20 | 25 | 30 | |
| Arg | Tyr | Asp | Ile | Ala | Leu | Val | Gln | Glu | Val | Arg | Asp | Ser | His | Leu | 35 | 40 | 45 | |
| Thr | Ala | Val | Gly | Lys | Leu | Leu | Asp | Asn | Leu | Asn | Gln | Asp | Ala | Pro | 50 | 55 | 60 | |
| Asp | Thr | Tyr | Asn | Tyr | Thr | Val | Ser | Glu | Pro | Leu | Gly | Arg | Asn | Ser | 65 | 70 | 75 | |
| Tyr | Lys | Glu | Arg | Tyr | Leu | Phe | Val | Tyr | Arg | Pro | Asp | Gln | Val | Ser | 80 | 85 | 90 | |
| Ala | Val | Asp | Ser | Tyr | Tyr | Tyr | Asp | Asp | Gly | Cys | Glu | Pro | Cys | Gly | 95 | 100 | 105 | |
| Asn | Asp | Thr | Phe | Asn | Arg | Glu | Pro | Ala | Ile | Val | Arg | Phe | Phe | Ser | 110 | 115 | 120 | |
| Arg | Phe | Thr | Glu | Val | Arg | Glu | Phe | Ala | Ile | Val | Pro | Leu | His | Ala | 125 | 130 | 135 | |
| Ala | Pro | Gly | Asp | Ala | Val | Ala | Glu | Ile | Asp | Ala | Leu | Tyr | Asp | Val | 140 | 145 | 150 | |
| Tyr | Leu | Asp | Val | Gln | Glu | Lys | Trp | Gly | Leu | Glu | Asp | Val | Met | Leu | 155 | 160 | 165 | |
| Met | Gly | Asp | Phe | Asn | Ala | Gly | Cys | Ser | Tyr | Val | Arg | Pro | Ser | Gln | 170 | 175 | 180 | |
| Trp | Ser | Ser | Ile | Arg | Leu | Trp | Thr | Ser | Pro | Thr | Phe | Gln | Trp | Leu | 185 | 190 | 195 | |
| Ile | Pro | Asp | Ser | Ala | Asp | Thr | Thr | Ala | Thr | Pro | Thr | His | Cys | Ala | 200 | 205 | 210 | |
| Tyr | Asp | Arg | Ile | Val | Val | Ala | Gly | Met | Leu | Leu | Arg | Gly | Ala | Val | 215 | 220 | 225 | |
| Val | Pro | Asp | Ser | Ala | Leu | Pro | Phe | Asn | Phe | Gln | Ala | Ala | Tyr | Gly | 230 | 235 | 240 | |
| Leu | Ser | Asp | Gln | Leu | Ala | Gln | Ala | Ile | Ser | Asp | His | Tyr | Pro | Val | 245 | 250 | 255 | |
| Glu | Val | Met | Leu | Lys | 260 | | | | | | | | | | | | | |

(2) S E Q I D N O : 8 2 についての情報 :

(i) 配列の特徴:

(A) 長さ: 260 アミノ酸

(B) 型: アミノ酸

(D) トポロジー: 直鎖状

(xi) 配列の記載: SEQ ID NO: 82:

| | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|----|
| Leu | Lys | Ile | Ala | Ala | Phe | Asn | Ile | Gln | Thr | Phe | Gly | Glu | Thr | Lys | 1 | 5 | 10 | 15 |
| Met | Ser | Asn | Ala | Thr | Leu | Val | Ser | Tyr | Ile | Val | Gln | Ile | Leu | Ser | 20 | 25 | 30 | |
| Arg | Tyr | Asp | Ile | Ala | Leu | Val | Gln | Glu | Val | Arg | Asp | Ser | His | Leu | 35 | 40 | 45 | |
| Thr | Ala | Val | Gly | Lys | Leu | Leu | Asp | Asn | Leu | Asn | Gln | Asp | Ala | Pro | 50 | 55 | 60 | |
| Asp | Thr | Tyr | His | Asn | Val | Thr | Ser | Glu | Pro | Leu | Gly | Arg | Asn | Ser | 65 | 70 | 75 | |
| Tyr | Lys | Glu | Arg | Tyr | Leu | Phe | Val | Tyr | Arg | Pro | Asp | Gln | Val | Ser | 80 | 85 | 90 | |
| Ala | Val | Asp | Ser | Tyr | Tyr | Tyr | Asp | Asp | Gly | Cys | Glu | Pro | Cys | Gly | 95 | 100 | 105 | |
| Asn | Asp | Thr | Phe | Asn | Arg | Glu | Pro | Ala | Ile | Val | Arg | Phe | Phe | Ser | 110 | 115 | 120 | |
| Arg | Phe | Thr | Glu | Val | Arg | Glu | Phe | Ala | Ile | Val | Pro | Leu | His | Ala | 125 | 130 | 135 | |
| Ala | Pro | Gly | Asp | Ala | Val | Ala | Glu | Ile | Asp | Ala | Leu | Tyr | Asp | Val | 140 | 145 | 150 | |
| Tyr | Leu | Asp | Val | Gln | Glu | Lys | Trp | Gly | Leu | Glu | Asp | Val | Met | Leu | 155 | 160 | 165 | |
| Met | Gly | Asp | Phe | Asn | Ala | Gly | Cys | Ser | Tyr | Val | Arg | Pro | Ser | Gln | 170 | 175 | 180 | |
| Trp | Ser | Ser | Ile | Arg | Leu | Trp | Thr | Ser | Pro | Thr | Phe | Gln | Trp | Leu | 185 | 190 | 195 | |
| Ile | Pro | Asp | Ser | Ala | Asp | Thr | Thr | Ala | Thr | Pro | Thr | His | Cys | Ala | 200 | 205 | 210 | |
| Tyr | Asp | Arg | Ile | Val | Val | Ala | Gly | Met | Leu | Leu | Arg | Gly | Ala | Val | 215 | 220 | 225 | |
| Val | Pro | Asp | Ser | Ala | Leu | Pro | Phe | Asn | Phe | Gln | Ala | Ala | Tyr | Gly | 230 | 235 | 240 | |
| Leu | Ser | Asp | Gln | Leu | Ala | Gln | Ala | Ile | Ser | Asp | His | Tyr | Pro | Val | 245 | 250 | 255 | |

Glu Val Met Leu Lys
260

(2) SEQ ID NO: 83 についての情報:

(i) 配列の特徴:

(A) 長さ: 260 アミノ酸

(B) 型: アミノ酸

(D) トポロジー: 直鎖状

(xi) 配列の記載: SEQ ID NO: 83:

| | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|----|
| Leu | Lys | Ile | Ala | Ala | Phe | Asn | Ile | Gln | Thr | Phe | Gly | Glu | Thr | Lys | 1 | 5 | 10 | 15 |
| Met | Ser | Asn | Ala | Thr | Leu | Val | Ser | Tyr | Ile | Val | Gln | Ile | Leu | Ser | 20 | 25 | 30 | |
| Arg | Tyr | Asp | Ile | Ala | Leu | Val | Gln | Glu | Val | Arg | Asp | Ser | His | Leu | 35 | 40 | 45 | |
| Thr | Ala | Val | Gly | Lys | Leu | Leu | Asp | Asn | Leu | Asn | Gln | Asp | Ala | Pro | 50 | 55 | 60 | |
| Asp | Thr | Tyr | His | Tyr | Asn | Val | Ser | Glu | Pro | Leu | Gly | Arg | Asn | Ser | 65 | 70 | 75 | |
| Tyr | Lys | Glu | Arg | Tyr | Leu | Phe | Val | Tyr | Arg | Pro | Asp | Gln | Val | Ser | 80 | 85 | 90 | |
| Ala | Val | Asp | Ser | Tyr | Tyr | Tyr | Asp | Asp | Gly | Cys | Glu | Pro | Cys | Gly | 95 | 100 | 105 | |
| Asn | Asp | Thr | Phe | Asn | Arg | Glu | Pro | Ala | Ile | Val | Arg | Phe | Phe | Ser | 110 | 115 | 120 | |
| Arg | Phe | Thr | Glu | Val | Arg | Glu | Phe | Ala | Ile | Val | Pro | Leu | His | Ala | 125 | 130 | 135 | |
| Ala | Pro | Gly | Asp | Ala | Val | Ala | Glu | Ile | Asp | Ala | Leu | Tyr | Asp | Val | 140 | 145 | 150 | |
| Tyr | Leu | Asp | Val | Gln | Glu | Lys | Trp | Gly | Leu | Glu | Asp | Val | Met | Leu | 155 | 160 | 165 | |
| Met | Gly | Asp | Phe | Asn | Ala | Gly | Cys | Ser | Tyr | Val | Arg | Pro | Ser | Gln | 170 | 175 | 180 | |
| Trp | Ser | Ser | Ile | Arg | Leu | Trp | Thr | Ser | Pro | Thr | Phe | Gln | Trp | Leu | 185 | 190 | 195 | |
| Ile | Pro | Asp | Ser | Ala | Asp | Thr | Thr | Ala | Thr | Pro | Thr | His | Cys | Ala | 200 | 205 | 210 | |
| Tyr | Asp | Arg | Ile | Val | Val | Ala | Gly | Met | Leu | Leu | Arg | Gly | Ala | Val | 215 | 220 | 225 | |

Val Pro Asp Ser Ala Leu Pro Phe Asn Phe Gln Ala Ala Tyr Gly
 230 235 240

Leu S r Asp Gln Leu Ala Gln Ala Ile Ser Asp His Tyr Pro Val
 245 250 255

Glu Val Met Leu Lys
 260

(2) SEQ ID NO: 84 についての情報:

(i) 配列の特徴:

(A) 長さ: 260 アミノ酸

(B) 型: アミノ酸

(D) トポロジー: 直鎖状

(xi) 配列の記載: SEQ ID NO: 84:

Leu Lys Ile Ala Ala Phe Asn Ile Gln Thr Phe Gly Glu Thr Lys
 1 5 10 15

Met Ser Asn Ala Thr Leu Val Ser Tyr Ile Val Gln Ile Leu Ser
 20 25 30

Arg Tyr Asp Ile Ala Leu Val Gln Glu Val Arg Asp Ser His Leu
 35 40 45

Thr Ala Val Gly Lys Leu Leu Asp Asn Leu Asn Gln Asp Ala Pro
 50 55 60

Asp Thr Tyr His Tyr Val Asn Ser Thr Pro Leu Gly Arg Asn Ser
 65 70 75

Tyr Lys Glu Arg Tyr Leu Phe Val Tyr Arg Pro Asp Gln Val Ser
 80 85 90

Ala Val Asp Ser Tyr Tyr Tyr Asp Asp Gly Cys Glu Pro Cys Gly
 95 100 105

Asn Asp Thr Phe Asn Arg Glu Pro Ala Ile Val Arg Phe Phe Ser
 110 115 120

Arg Phe Thr Glu Val Arg Glu Phe Ala Ile Val Pro Leu His Ala
 125 130 135

Ala Pro Gly Asp Ala Val Ala Glu Ile Asp Ala Leu Tyr Asp Val
 140 145 150

Tyr Leu Asp Val Gln Glu Lys Trp Gly Leu Glu Asp Val Met Leu
 155 160 165

Met Gly Asp Phe Asn Ala Gly Cys Ser Tyr Val Arg Pro Ser Gln
 170 175 180

Trp Ser Ser Ile Arg Leu Trp Thr Ser Pro Thr Phe Gln Trp Leu
 185 190 195

Ile Pro Asp Ser Ala Asp Thr Thr Ala Thr Pro Thr His Cys Ala
 200 205 210
 Tyr Asp Arg Ile Val Val Ala Gly Met Leu Leu Arg Gly Ala Val
 215 220 225
 Val Pro Asp Ser Ala Leu Pro Phe Asn Phe Gln Ala Ala Tyr Gly
 230 235 240
 Leu Ser Asp Gln Leu Ala Gln Ala Ile Ser Asp His Tyr Pro Val
 245 250 255
 Glu Val Met Leu Lys
 260

(2) S E Q I D N O : 8 5 についての情報 :

(i) 配列の特徴 :

(A) 長さ : 260 アミノ酸

(B) 型 : アミノ酸

(D) トポロジー : 直鎖状

(x i) 配列の記載 : S E Q I D N O : 8 5 :

Leu Lys Ile Ala Ala Phe Asn Ile Gln Thr Phe Gly Glu Thr Lys
 1 5 10 15
 Met Ser Asn Ala Thr Leu Val Ser Tyr Ile Val Gln Ile Leu Ser
 20 25 30
 Arg Tyr Asp Ile Ala Leu Val Gln Glu Val Arg Asp Ser His Leu
 35 40 45
 Thr Ala Val Gly Lys Leu Leu Asp Asn Leu Asn Gln Asp Ala Pro
 50 55 60
 Asp Thr Tyr His Tyr Val Val Ser Glu Pro Leu Gly Arg Asn Ser
 65 70 75
 Tyr Lys Glu Arg Tyr Leu Phe Val Tyr Arg Pro Asp Gln Val Ser
 80 85 90
 Ala Val Asp Asn Tyr Thr Tyr Asp Asp Gly Cys Glu Pro Cys Gly
 95 100 105
 Asn Asp Thr Phe Asn Arg Glu Pro Ala Ile Val Arg Phe Phe Ser
 110 115 120
 Arg Phe Thr Glu Val Arg Glu Phe Ala Ile Val Pro Leu His Ala
 125 130 135
 Ala Pro Gly Asp Ala Val Ala Glu Ile Asp Ala Leu Tyr Asp Val
 140 145 150
 Tyr Leu Asp Val Gln Glu Lys Trp Gly Leu Glu Asp Val Met Leu
 155 160 165

```

Met Gly Asp Phe Asn Ala Gly Cys Ser Tyr Val Arg Pro Ser Gln
      170                      175                      180

Trp Ser Ser Ile Arg Leu Trp Thr Ser Pro Thr Phe Gln Trp Leu
      185                      190                      195

Ile Pro Asp Ser Ala Asp Thr Thr Ala Thr Pro Thr His Cys Ala
      200                      205                      210

Tyr Asp Arg Ile Val Val Ala Gly Met Leu Leu Arg Gly Ala Val
      215                      220                      225

Val Pro Asp Ser Ala Leu Pro Phe Asn Phe Gln Ala Ala Tyr Gly
      230                      235                      240

Leu Ser Asp Gln Leu Ala Gln Ala Ile Ser Asp His Tyr Pro Val
      245                      250                      255

Glu Val Met Leu Lys
      260

```

(2) S E Q I D N O : 8 6 についての情報 :

(i) 配列の特徴 :

(A) 長さ : 260 アミノ酸

(B) 型 : アミノ酸

(D) トポロジー : 直鎖状

(x i) 配列の記載 : S E Q I D N O : 8 6 :

```

Leu Lys Ile Ala Ala Phe Asn Ile Gln Thr Phe Gly Glu Thr Lys
  1              5              10              15

Met Ser Asn Ala Thr Leu Val Ser Tyr Ile Val Gln Ile Leu Ser
      20              25              30

Arg Tyr Asp Ile Ala Leu Val Gln Glu Val Arg Asp Ser Glu Leu
      35              40              45

Thr Ala Val Gly Lys Leu Leu Asp Asn Leu Asn Gln Asp Ala Pro
      50              55              60

Asp Thr Tyr His Tyr Val Val Ser Glu Pro Leu Gly Arg Asn Ser
      65              70              75

Tyr Lys Glu Arg Tyr Leu Phe Val Tyr Arg Pro Asp Gln Val Ser
      80              85              90

Ala Val Asp Ser Tyr Tyr Tyr Asp Asp Gly Cys Glu Pro Cys Gly
      95              100             105

Asn Asp Thr Phe Asn Arg Glu Pro Ala Ile Val Arg Phe Phe Ser
      110             115             120

Arg Phe Thr Glu Val Arg Glu Phe Ala Ile Val Pro Leu His Ala
      125             130             135

```

Ala Pro Gly Asp Ala Val Ala Glu Ile Asp Ala Leu Tyr Asp Val
 140 145 150

Tyr Leu Asp Val Gln Glu Lys Trp Gly Leu Glu Asp Val Met Leu
 155 160 165

Met Gly Asp Phe Asn Ala Gly Cys Ser Tyr Val Arg Pro Ser Gln
 170 175 180

Trp Ser Ser Ile Arg Leu Trp Thr Ser Pro Thr Phe Gln Trp Leu
 185 190 195

Ile Pro Asp Ser Ala Asp Thr Thr Ala Thr Pro Thr His Cys Ala
 200 205 210

Tyr Asp Arg Ile Val Val Ala Gly Met Leu Leu Arg Gly Ala Val
 215 220 225

Val Pro Asp Ser Ala Leu Pro Phe Asn Phe Gln Ala Ala Tyr Gly
 230 235 240

Leu Ser Asp Gln Leu Ala Gln Ala Ile Ser Asp His Tyr Pro Val
 245 250 255

Glu Val Met Leu Lys
 260

(2) SEQ. ID NO: 87 についての情報:

(1) 配列の特徴:

(A) 長さ: 260 アミノ酸

(B) 型: アミノ酸

(D) トポロジー: 直鎖状

(x1) 配列の記載: SEQ. ID NO: 87:

Leu Lys Ile Ala Ala Phe Asn Ile Gln Thr Phe Gly Glu Thr Lys
 1 5 10 15

Met Ser Asn Ala Thr Leu Val Ser Tyr Ile Val Gln Ile Leu Ser
 20 25 30

Arg Tyr Asp Ile Ala Leu Val Gln Glu Val Arg Asp Ser His Leu
 35 40 45

Thr Ala Val Gly Lys Leu Leu Asp Asn Leu Asn Gln Asp Ala Pro
 50 55 60

Asp Thr Tyr His Glu Val Val Ser Glu Pro Leu Gly Arg Asn Ser
 65 70 75

Tyr Lys Glu Arg Tyr Leu Phe Val Tyr Arg Pro Asp Gln Val Ser
 80 85 90

Ala Val Asp Ser Tyr Tyr Tyr Asp Asp Gly Cys Glu Pro Cys Gly
 95 100 105

| | | |
|---------------------|---------------------|-------------------------|
| Asn Asp Thr Phe | Asn Arg Glu Pro Ala | Ile Val Arg Phe Phe Ser |
| 110 | 115 | 120 |
| Arg Phe Thr Glu Val | Arg Glu Phe Ala | Ile Val Pro Leu His Ala |
| 125 | 130 | 135 |
| Ala Pro Gly Asp | Ala Val Ala Glu Ile | Asp Ala Leu Tyr Asp Val |
| 140 | 145 | 150 |
| Tyr Leu Asp Val | Gln Glu Lys Trp Gly | Leu Glu Asp Val Met Leu |
| 155 | 160 | 165 |
| Met Gly Asp Phe | Asn Ala Gly Cys Ser | Tyr Val Arg Pro Ser Gln |
| 170 | 175 | 180 |
| Trp Ser Ser Ile | Arg Leu Trp Thr Ser | Pro Thr Phe Gln Trp Leu |
| 185 | 190 | 195 |
| Ile Pro Asp Ser | Ala Asp Thr Thr Ala | Thr Pro Thr His Cys Ala |
| 200 | 205 | 210 |
| Tyr Asp Arg Ile | Val Val Ala Gly Met | Leu Leu Arg Gly Ala Val |
| 215 | 220 | 225 |
| Val Pro Asp Ser | Ala Leu Pro Phe Asn | Phe Gln Ala Ala Tyr Gly |
| 230 | 235 | 240 |
| Leu Ser Asp Gln | Leu Ala Gln Ala Ile | Ser Asp His Tyr Pro Val |
| 245 | 250 | 255 |
| Glu Val Met Leu Lys | | |
| 260 | | |

(2) S E Q I D N O : 8 8 についての情報 :

(1) 配列の特徴 :

(A) 長さ : 260 アミノ酸

(B) 型 : アミノ酸

(D) トポロジー : 直鎖状

(x i) 配列の記載 : S E Q I D N O : 8 8 :

| | | |
|---------------------|---------------------|-------------------------|
| Leu Lys Ile Ala Ala | Phe Asn Ile Gln Thr | Phe Gly Glu Thr Lys |
| 1 | 5 | 10 15 |
| Met Ser Asn Ala Thr | Leu Val Ser Tyr | Ile Val Gln Ile Leu Ser |
| 20 | 25 | 30 |
| Arg Tyr Asp Ile Ala | Leu Val Gln Glu Val | Arg Asp Ser Ala Leu |
| 35 | 40 | 45 |
| Thr Ala Val Gly Lys | Leu Leu Arg Asn | Leu Asn Gln Asp Ala Pro |
| 50 | 55 | 60 |
| Asp Thr Tyr His Ala | Val Val Ser Arg | Pro Leu Gly Arg Asn Ser |
| 65 | 70 | 75 |

Tyr Lys Glu Arg Tyr Leu Phe Val Tyr Arg Pro Asp Gln Val Ser
 80 85 90
 Ala Val Asp Ser Tyr Tyr Tyr Asp Asp Gly Cys Glu Pro Cys Gly
 95 100 105
 Asn Asp Thr Phe Asn Arg Glu Pro Ala Ile Val Arg Phe Phe Ser
 110 115 120
 Arg Phe Thr Glu Val Arg Glu Phe Ala Ile Val Pro Leu His Ala
 125 130 135
 Ala Pro Gly Asp Ala Val Ala Glu Ile Asp Ala Leu Tyr Asp Val
 140 145 150
 Tyr Leu Asp Val Gln Glu Lys Trp Gly Leu Glu Asp Val Met Leu
 155 160 165
 Met Gly Asp Phe Asn Ala Gly Cys Ser Tyr Val Arg Pro Ser Gln
 170 175 180
 Trp Ser Ser Ile Arg Leu Trp Thr Ser Pro Thr Phe Gln Trp Leu
 185 190 195
 Ile Pro Asp Ser Ala Asp Thr Thr Ala Thr Pro Thr His Cys Ala
 200 205 210
 Tyr Asp Arg Ile Val Val Ala Gly Met Leu Leu Arg Gly Ala Val
 215 220 225
 Val Pro Asp Ser Ala Leu Pro Phe Asn Phe Gln Ala Ala Tyr Gly
 230 235 240
 Leu Ser Asp Gln Leu Ala Gln Ala Ile Ser Asp His Tyr Pro Val
 245 250 255
 Glu Val Met Leu Lys
 260

(2) SEQ ID NO: 89 についての情報:

(i) 配列の特徴:

(A) 長さ: 260 アミノ酸

(B) 型: アミノ酸

(D) トポロジー: 直鎖状

(xi) 配列の記載: SEQ ID NO: 89:

Leu Lys Ile Ala Ala Phe Asn Ile Gln Thr Phe Gly Glu Thr Lys
 1 5 10 15
 Met Ser Asn Ala Thr Leu Val Ser Tyr Ile Val Gln Ile Leu Ser
 20 25 30
 Arg Tyr Asp Ile Ala Leu Val Gln Glu Val Arg Asp Ser His Leu
 35 40 45

Thr Ala Arg Gly Lys Leu Leu Asp Asn Leu Asn Gln Asp Ala Pro
 50 55 60
 Asp Thr Tyr His Tyr Val Val Ser Glu Pro Leu Gly Arg Asn Ser
 65 70 75
 Tyr Lys Glu Arg Tyr Leu Phe Val Tyr Arg Pro Asp Gln Val Ser
 80 85 90
 Ala Val Asp Ser Tyr Tyr Tyr Asp Asp Gly Cys Glu Pro Cys Gly
 95 100 105
 Asn Asp Thr Phe Asn Arg Glu Pro Ala Ile Val Arg Phe Phe Ser
 110 115 120
 Arg Phe Thr Glu Val Arg Glu Phe Ala Ile Val Pro Leu His Ala
 125 130 135
 Ala Pro Gly Asp Ala Val Ala Glu Ile Asp Ala Leu Tyr Asp Val
 140 145 150
 Tyr Leu Asp Val Gln Glu Lys Trp Gly Leu Glu Asp Val Met Leu
 155 160 165
 Met Gly Asp Phe Asn Ala Gly Cys Ser Tyr Val Arg Pro Ser Gln
 170 175 180
 Trp Ser Ser Ile Arg Leu Trp Thr Ser Pro Thr Phe Gln Trp Leu
 185 190 195
 Ile Pro Asp Ser Ala Asp Thr Thr Ala Thr Pro Thr His Cys Ala
 200 205 210
 Tyr Asp Arg Ile Val Val Ala Gly Met Leu Leu Arg Gly Ala Val
 215 220 225
 Val Pro Asp Ser Ala Leu Pro Phe Asn Phe Gln Ala Ala Tyr Gly
 230 235 240
 Leu Ser Asp Gln Leu Ala Gln Ala Ile Ser Asp His Tyr Pro Val
 245 250 255
 Glu Val Met Leu Lys
 260

(2) SEQ ID NO: 90 についての情報:

(1) 配列の特徴:

(A) 長さ: 260 アミノ酸

(B) 型: アミノ酸

(D) トポロジー: 直鎖状

(xi) 配列の記載: SEQ ID NO: 90:

Leu Lys Ile Ala Ala Phe Asn Ile Gln Thr Phe Gly Glu Thr Lys
 1 5 10 15

| | | | |
|---|-----|-----|-----|
| Met Ser Asn Ala Thr Leu Val Ser Tyr Ile Val Gln Ile Leu Ser | 20 | 25 | 30 |
| Arg Tyr Asp Ile Ala Leu Val Gln Glu Val Arg Asp Ser His Leu | 35 | 40 | 45 |
| Thr Ala Val Gly Lys Leu Asn Asp Asn Leu Asn Gln Asp Ala Pro | 50 | 55 | 60 |
| Asp Thr Tyr His Tyr Val Val Ser Glu Pro Leu Gly Arg Asn Ser | 65 | 70 | 75 |
| Tyr Lys Glu Arg Tyr Leu Phe Val Tyr Arg Pro Asp Gln Val Ser | 80 | 85 | 90 |
| Ala Val Asp Ser Tyr Tyr Tyr Asp Asp Gly Cys Glu Pro Cys Gly | 95 | 100 | 105 |
| Asn Asp Thr Phe Asn Arg Glu Pro Ala Ile Val Arg Phe Phe Ser | 110 | 115 | 120 |
| Arg Phe Thr Glu Val Arg Glu Phe Ala Ile Val Pro Leu His Ala | 125 | 130 | 135 |
| Ala Pro Gly Asp Ala Val Ala Glu Ile Asp Ala Leu Tyr Asp Val | 140 | 145 | 150 |
| Tyr Leu Asp Val Gln Glu Lys Trp Gly Leu Glu Asp Val Met Leu | 155 | 160 | 165 |
| Met Gly Asp Phe Asn Ala Gly Cys Ser Tyr Val Arg Pro Ser Gln | 170 | 175 | 180 |
| Trp Ser Ser Ile Arg Leu Trp Thr Ser Pro Thr Phe Gln Trp Leu | 185 | 190 | 195 |
| Ile Pro Asp Ser Ala Asp Thr Thr Ala Thr Pro Thr His Cys Ala | 200 | 205 | 210 |
| Tyr Asp Arg Ile Val Val Ala Gly Met Leu Leu Arg Gly Ala Val | 215 | 220 | 225 |
| Val Pro Asp Ser Ala Leu Pro Phe Asn Phe Gln Ala Ala Tyr Gly | 230 | 235 | 240 |
| Leu Ser Asp Gln Leu Ala Gln Ala Ile Ser Asp His Tyr Pro Val | 245 | 250 | 255 |
| Glu Val Met Leu Lys | 260 | | |

(2) SEQ ID NO : 91 についての情報 :

(i) 配列の特徴 :

(A) 長さ : 260 アミノ酸

(B) 型 : アミノ酸

(D) トポロジー : 直鎖状

(x i) 配列の記載 : S E Q I D N O : 9 1 :

| | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|----|
| Leu | Lys | Ile | Ala | Ala | Phe | Asn | Ile | Gln | Thr | Phe | Gly | Glu | Thr | Lys | 1 | 5 | 10 | 15 |
| Met | Ser | Asn | Ala | Thr | Leu | Val | Ser | Tyr | Ile | Val | Gln | Ile | Leu | Ser | 20 | 25 | 30 | |
| Arg | Tyr | Asp | Ile | Ala | Leu | Val | Gln | Glu | Val | Arg | Asp | Ser | His | Leu | 35 | 40 | 45 | |
| Thr | Ala | Val | Gly | Lys | Leu | Arg | Asp | Asn | Leu | Asn | Gln | Asp | Ala | Pro | 50 | 55 | 60 | |
| Asp | Thr | Tyr | His | Tyr | Val | Val | Ser | Glu | Pro | Leu | Gly | Arg | Asn | Ser | 65 | 70 | 75 | |
| Tyr | Lys | Glu | Arg | Tyr | Leu | Phe | Val | Tyr | Arg | Pro | Asp | Gln | Val | Ser | 80 | 85 | 90 | |
| Ala | Val | Asp | Ser | Tyr | Tyr | Tyr | Asp | Asp | Gly | Cys | Glu | Pro | Cys | Gly | 95 | 100 | 105 | |
| Asn | Asp | Thr | Phe | Asn | Arg | Glu | Pro | Ala | Ile | Val | Arg | Phe | Phe | Ser | 110 | 115 | 120 | |
| Arg | Phe | Thr | Glu | Val | Arg | Glu | Phe | Ala | Ile | Val | Pro | Leu | His | Ala | 125 | 130 | 135 | |
| Ala | Pro | Gly | Asp | Ala | Val | Ala | Glu | Ile | Asp | Ala | Leu | Tyr | Asp | Val | 140 | 145 | 150 | |
| Tyr | Leu | Asp | Val | Gln | Glu | Lys | Trp | Gly | Leu | Glu | Asp | Val | Met | Leu | 155 | 160 | 165 | |
| Met | Gly | Asp | Phe | Asn | Ala | Gly | Cys | Ser | Tyr | Val | Arg | Pro | Ser | Gln | 170 | 175 | 180 | |
| Trp | Ser | Ser | Ile | Arg | Leu | Trp | Thr | Ser | Pro | Thr | Phe | Gln | Trp | Leu | 185 | 190 | 195 | |
| Ile | Pro | Asp | Ser | Ala | Asp | Thr | Thr | Ala | Thr | Pro | Thr | His | Cys | Ala | 200 | 205 | 210 | |
| Tyr | Asp | Arg | Ile | Val | Val | Ala | Gly | Met | Leu | Leu | Arg | Gly | Ala | Val | 215 | 220 | 225 | |
| Val | Pro | Asp | Ser | Ala | Leu | Pro | Phe | Asn | Phe | Gln | Ala | Ala | Tyr | Gly | 230 | 235 | 240 | |
| Leu | Ser | Asp | Gln | Leu | Ala | Gln | Ala | Ile | Ser | Asp | His | Tyr | Pro | Val | 245 | 250 | 255 | |
| Glu | Val | Met | Leu | Lys | 260 | | | | | | | | | | | | | |

(2) S E Q I D N O : 9 2 についての情報 :

(i) 配列の特徴 :

(A) 長さ : 260 アミノ酸

(B) 型 : アミノ酸

(D) トポロジー : 直鎖状

(x i) 配列の記載 : S E Q I D N O : 9 2 :

| | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|----|
| Leu | Lys | Ile | Ala | Ala | Phe | Asn | Ile | Gln | Thr | Phe | Gly | Glu | Thr | Lys | 1 | 5 | 10 | 15 |
| Met | Ser | Asn | Ala | Thr | Leu | Val | Ser | Tyr | Ile | Val | Gln | Ile | Leu | Ser | 20 | 25 | 30 | |
| Arg | Tyr | Asp | Ile | Ala | Leu | Val | Gln | Glu | Val | Arg | Asp | Ser | His | Leu | 35 | 40 | 45 | |
| Thr | Ala | Val | Gly | Lys | Leu | Leu | Asp | Asn | Leu | Cys | Gln | Asp | Ala | Pro | 50 | 55 | 60 | |
| Asp | Thr | Tyr | His | Tyr | Val | Val | Ser | Glu | Pro | Leu | Gly | Arg | Asn | Ser | 65 | 70 | 75 | |
| Tyr | Lys | Glu | Arg | Tyr | Leu | Phe | Val | Tyr | Arg | Pro | Asp | Gln | Val | Ser | 80 | 85 | 90 | |
| Ala | Val | Asp | Ser | Tyr | Tyr | Tyr | Asp | Asp | Gly | Cys | Glu | Pro | Cys | Gly | 95 | 100 | 105 | |
| Asn | Asp | Thr | Phe | Asn | Arg | Glu | Pro | Ala | Ile | Val | Arg | Phe | Phe | Ser | 110 | 115 | 120 | |
| Arg | Phe | Thr | Glu | Val | Arg | Glu | Phe | Ala | Ile | Val | Pro | Leu | His | Ala | 125 | 130 | 135 | |
| Ala | Pro | Gly | Asp | Ala | Val | Ala | Glu | Ile | Asp | Ala | Leu | Tyr | Asp | Val | 140 | 145 | 150 | |
| Tyr | Leu | Asp | Val | Gln | Glu | Lys | Trp | Gly | Leu | Glu | Asp | Val | Met | Leu | 155 | 160 | 165 | |
| Met | Gly | Asp | Phe | Asn | Ala | Gly | Cys | Ser | Tyr | Val | Arg | Pro | Ser | Gln | 170 | 175 | 180 | |
| Trp | Ser | Ser | Ile | Arg | Leu | Trp | Thr | Ser | Pro | Thr | Phe | Gln | Trp | Leu | 185 | 190 | 195 | |
| Ile | Pro | Asp | Ser | Ala | Asp | Thr | Thr | Ala | Thr | Pro | Thr | His | Cys | Ala | 200 | 205 | 210 | |
| Tyr | Asp | Arg | Ile | Val | Val | Ala | Gly | Met | Leu | Leu | Arg | Gly | Ala | Val | 215 | 220 | 225 | |
| Val | Pro | Asp | Ser | Ala | Leu | Pro | Phe | Asn | Phe | Gln | Ala | Ala | Tyr | Gly | 230 | 235 | 240 | |
| Leu | Ser | Asp | Gln | Leu | Ala | Gln | Ala | Ile | Ser | Asp | His | Tyr | Pro | Val | 245 | 250 | 255 | |

Glu Val Met Leu Lys
260

(2) S E Q I D N O : 9 3 についての情報 :

(i) 配列の特徴 :

(A) 長さ : 260 アミノ酸

(B) 型 : アミノ酸

(D) トポロジー : 直鎖状

(x i) 配列の記載 : S E Q I D N O : 9 3 :

| | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|----|
| Leu | Lys | Ile | Ala | Ala | Phe | Asn | Ile | Gln | Thr | Phe | Gly | Glu | Thr | Lys | 1 | 5 | 10 | 15 |
| Met | Ser | Asn | Ala | Thr | Leu | Val | Ser | Tyr | Ile | Val | Gln | Ile | Leu | Ser | 20 | 25 | 30 | |
| Arg | Tyr | Asp | Ile | Ala | Leu | Val | Gln | Glu | Val | Arg | Asp | Ser | His | Leu | 35 | 40 | 45 | |
| Thr | Ala | Val | Gly | Lys | Leu | Leu | Asp | Asn | Leu | Phe | Gln | Asp | Ala | Pro | 50 | 55 | 60 | |
| Asp | Thr | Tyr | His | Tyr | Val | Val | Ser | Glu | Pro | Leu | Gly | Arg | Asn | Ser | 65 | 70 | 75 | |
| Tyr | Lys | Glu | Arg | Tyr | Leu | Phe | Val | Tyr | Arg | Pro | Asp | Gln | Val | Ser | 80 | 85 | 90 | |
| Ala | Val | Asp | Ser | Tyr | Tyr | Tyr | Asp | Asp | Gly | Cys | Glu | Pro | Cys | Gly | 95 | 100 | 105 | |
| Asn | Asp | Thr | Phe | Asn | Arg | Glu | Pro | Ala | Ile | Val | Arg | Phe | Phe | Ser | 110 | 115 | 120 | |
| Arg | Phe | Thr | Glu | Val | Arg | Glu | Phe | Ala | Ile | Val | Pro | Leu | His | Ala | 125 | 130 | 135 | |
| Ala | Pro | Gly | Asp | Ala | Val | Ala | Glu | Ile | Asp | Ala | Leu | Tyr | Asp | Val | 140 | 145 | 150 | |
| Tyr | Leu | Asp | Val | Gln | Glu | Lys | Trp | Gly | Leu | Glu | Asp | Val | Met | Leu | 155 | 160 | 165 | |
| Met | Gly | Asp | Phe | Asn | Ala | Gly | Cys | Ser | Tyr | Val | Arg | Pro | Ser | Gln | 170 | 175 | 180 | |
| Trp | Ser | Ser | Ile | Arg | Leu | Trp | Thr | Ser | Pro | Thr | Phe | Gln | Trp | Leu | 185 | 190 | 195 | |
| Ile | Pro | Asp | Ser | Ala | Asp | Thr | Thr | Ala | Thr | Pro | Thr | His | Cys | Ala | 200 | 205 | 210 | |
| Tyr | Asp | Arg | Ile | Val | Val | Ala | Gly | Met | Leu | Leu | Arg | Gly | Ala | Val | 215 | 220 | 225 | |

Val Pro Asp Ser Ala Leu Pro Phe Asn Phe Gln Ala Ala Tyr Gly
 230 235 240

Leu Ser Asp Gln Leu Ala Gln Ala Ile Ser Asp His Tyr Pro Val
 245 250 255

Glu Val Met Leu Lys
 260

(2) S E Q I D N O : 9 4 についての情報 :

(i) 配列の特徴 :

(A) 長さ : 260 アミノ酸

(B) 型 : アミノ酸

(D) トポロジー : 直鎖状

(x i) 配列の記載 : S E Q I D N O : 9 4 :

Leu Lys Ile Ala Ala Phe Asn Ile Gln Thr Phe Gly Glu Thr Lys
 1 5 10 15

Met Ser Asn Ala Thr Leu Val Ser Tyr Ile Val Gln Ile Leu Ser
 20 25 30

Arg Tyr Asp Ile Ala Leu Val Gln Glu Val Arg Asp Ser His Leu
 35 40 45

Thr Ala Val Gly Lys Leu Leu Asp Asn Leu Lys Gln Asp Ala Pro
 50 55 60

Asp Thr Tyr His Tyr Val Val Ser Glu Pro Leu Gly Arg Asn Ser
 65 70 75

Tyr Lys Glu Arg Tyr Leu Phe Val Tyr Arg Pro Asp Gln Val Ser
 80 85 90

Ala Val Asp Ser Tyr Tyr Tyr Asp Asp Gly Cys Glu Pro Cys Gly
 95 100 105

Asn Asp Thr Phe Asn Arg Glu Pro Ala Ile Val Arg Phe Phe Ser
 110 115 120

Arg Phe Thr Glu Val Arg Glu Phe Ala Ile Val Pro Leu His Ala
 125 130 135

Ala Pro Gly Asp Ala Val Ala Glu Ile Asp Ala Leu Tyr Asp Val
 140 145 150

Tyr Leu Asp Val Gln Glu Lys Trp Gly Leu Glu Asp Val Met Leu
 155 160 165

Met Gly Asp Phe Asn Ala Gly Cys Ser Tyr Val Arg Pro Ser Gln
 170 175 180

Trp Ser Ser Ile Arg Leu Trp Thr Ser Pro Thr Phe Gln Trp Leu
 185 190 195

```

Ile Pro Asp Ser Ala Asp Thr Thr Ala Thr Pro Thr His Cys Ala
      200                      205                      210

Tyr Asp Arg Ile Val Val Ala Gly Met Leu Leu Arg Gly Ala Val
      215                      220                      225

Val Pro Asp Ser Ala Leu Pro Phe Asn Phe Gln Ala Ala Tyr Gly
      230                      235                      240

Leu Ser Asp Gln Leu Ala Gln Ala Ile Ser Asp His Tyr Pro Val
      245                      250                      255

Glu Val Met Leu Lys
      260

```

(2) SEQ ID NO: 95 についての情報:

(i) 配列の特徴:

(A) 長さ: 260 アミノ酸

(B) 型: アミノ酸

(D) トポロジー: 直鎖状

(xi) 配列の記載: SEQ ID NO: 95:

```

Leu Lys Ile Ala Ala Phe Asn Ile Gln Thr Phe Gly Glu Thr Lys
 1                      5                      10                      15

Met Ser Asn Ala Thr Leu Val Ser Tyr Ile Val Gln Ile Leu Ser
      20                      25                      30

Arg Tyr Asp Ile Ala Leu Val Gln Glu Val Arg Asp Ser His Leu
      35                      40                      45

Thr Ala Val Gly Lys Leu Leu Asp Asn Leu Arg Gln Asp Ala Pro
      50                      55                      60

Asp Thr Tyr His Tyr Val Val Ser Glu Pro Leu Gly Arg Asn Ser
      65                      70                      75

Tyr Lys Glu Arg Tyr Leu Phe Val Tyr Arg Pro Asp Gln Val Ser
      80                      85                      90

Ala Val Asp Ser Tyr Tyr Tyr Asp Asp Gly Cys Glu Pro Cys Gly
      95                      100                      105

Asn Asp Thr Phe Asn Arg Glu Pro Ala Ile Val Arg Phe Phe Ser
      110                      115                      120

Arg Phe Thr Glu Val Arg Glu Phe Ala Ile Val Pro Leu His Ala
      125                      130                      135

Ala Pro Gly Asp Ala Val Ala Glu Ile Asp Ala Leu Tyr Asp Val
      140                      145                      150

Tyr Leu Asp Val Gln Glu Lys Trp Gly Leu Glu Asp Val Met Leu
      155                      160                      165

```

| | | |
|---|-----|-----|
| Met Gly Asp Phe Asn Ala Gly Cys Ser Tyr Val Arg Pro Ser Gln | | |
| | 170 | 180 |
| Trp Ser Ser Ile Arg Leu Trp Thr Ser Pro Thr Phe Gln Trp Leu | | |
| | 185 | 195 |
| Ile Pro Asp Ser Ala Asp Thr Thr Ala Thr Pro Thr His Cys Ala | | |
| | 200 | 210 |
| Tyr Asp Arg Ile Val Val Ala Gly Met Leu Leu Arg Gly Ala Val | | |
| | 215 | 225 |
| Val Pro Asp Ser Ala Leu Pro Phe Asn Phe Gln Ala Ala Tyr Gly | | |
| | 230 | 240 |
| Leu Ser Asp Gln Leu Ala Gln Ala Ile Ser Asp His Tyr Pro Val | | |
| | 245 | 255 |
| Glu Val Met Leu Lys | | |
| | 260 | |

(2) S E Q I D N O : 9 6 についての情報 :

(i) 配列の特徴 :

(A) 長さ : 260 アミノ酸

(B) 型 : アミノ酸

(D) トポロジー : 直鎖状

(x i) 配列の記載 : S E Q I D N O : 9 6 :

| | | |
|---|-----|-----|
| Leu Lys Ile Ala Ala Phe Asn Ile Gln Thr Phe Gly Glu Thr Lys | | |
| 1 | 5 | 15 |
| Met Ser Asn Ala Thr Leu Val Ser Tyr Ile Val Gln Ile Leu Ser | | |
| | 20 | 30 |
| Arg Tyr Asp Ile Ala Leu Val Gln Glu Val Arg Asp Ser His Leu | | |
| | 35 | 45 |
| Thr Ala Val Gly Lys Leu Leu Asp Asn Leu Trp Gln Asp Ala Pro | | |
| | 50 | 60 |
| Asp Thr Tyr His Tyr Val Val Ser Glu Pro Leu Gly Arg Asn Ser | | |
| | 65 | 75 |
| Tyr Lys Glu Arg Tyr Leu Phe Val Tyr Arg Pro Asp Gln Val Ser | | |
| | 80 | 90 |
| Ala Val Asp Ser Tyr Tyr Tyr Asp Asp Gly Cys Glu Pro Cys Gly | | |
| | 95 | 105 |
| Asn Asp Thr Phe Asn Arg Glu Pro Ala Ile Val Arg Phe Phe Ser | | |
| | 110 | 120 |
| Arg Phe Thr Glu Val Arg Glu Phe Ala Ile Val Pro Leu His Ala | | |
| | 125 | 135 |

| | | | |
|-----------------|---------------------|---------------------|---------|
| Ala Pro Gly Asp | Ala Val Ala Glu Ile | Asp Ala Leu Tyr Asp | Val |
| 140 | | 145 | 150 |
| Tyr Leu Asp Val | Gln Glu Lys Trp Gly | Leu Glu Asp Val | Met Leu |
| 155 | | 160 | 165 |
| Met Gly Asp Phe | Asn Ala Gly Cys Ser | Tyr Val Arg Pro Ser | Gln |
| 170 | | 175 | 180 |
| Trp Ser Ser Ile | Arg Leu Trp Thr Ser | Pro Thr Phe Gln Trp | Leu |
| 185 | | 190 | 195 |
| Ile Pro Asp Ser | Ala Asp Thr Thr Ala | Thr Pro Thr His Cys | Ala |
| 200 | | 205 | 210 |
| Tyr Asp Arg Ile | Val Val Ala Gly Met | Leu Leu Arg Gly Ala | Val |
| 215 | | 220 | 225 |
| Val Pro Asp Ser | Ala Leu Pro Phe Asn | Phe Gln Ala Ala Tyr | Gly |
| 230 | | 235 | 240 |
| Leu Ser Asp Gln | Leu Ala Gln Ala Ile | Ser Asp His Tyr Pro | Val |
| 245 | | 250 | 255 |
| Glu Val Met Leu | Lys | | |
| 260 | | | |

(2) S E Q I D N O : 9 7 についての情報 :

(i) 配列の特徴 :

(A) 長さ : 260 アミノ酸

(B) 型 : アミノ酸

(D) トポロジー : 直鎖状

(x i) 配列の記載 : S E Q I D N O : 9 7 :

| | |
|---|--|
| Leu Lys Ile Ala Ala Phe Asn Ile Gln Thr Phe Gly Glu Thr Lys | |
| 1 5 10 15 | |
| Met Ser Asn Ala Thr Leu Val Ser Tyr Ile Val Gln Ile Leu Ser | |
| 20 25 30 | |
| Arg Tyr Asp Ile Ala Leu Val Gln Glu Val Arg Asp Ser His Leu | |
| 35 40 45 | |
| Thr Ala Val Gly Lys Leu Leu Asp Asn Leu Asn Gln Asp Ala Pro | |
| 50 55 60 | |
| Asp Thr Tyr His Pro Val Val Ser Glu Pro Leu Gly Arg Asn Ser | |
| 65 70 75 | |
| Tyr Lys Glu Arg Tyr Leu Phe Val Tyr Arg Pro Asp Gln Val Ser | |
| 80 85 90 | |
| Ala Val Asp Ser Tyr Tyr Tyr Asp Asp Gly Cys Glu Pro Cys Gly | |
| 95 100 105 | |

| | | | |
|---|-----|-----|-----|
| Asn Asp Thr Phe Asn Arg Glu Pro Ala Ile Val Arg Phe Phe Ser | 110 | 115 | 120 |
| Arg Phe Thr Glu Val Arg Glu Phe Ala Ile Val Pro Leu His Ala | 125 | 130 | 135 |
| Ala Pro Gly Asp Ala Val Ala Glu Ile Asp Ala Leu Tyr Asp Val | 140 | 145 | 150 |
| Tyr Leu Asp Val Gln Glu Lys Trp Gly Leu Glu Asp Val Met Leu | 155 | 160 | 165 |
| Met Gly Asp Phe Asn Ala Gly Cys Ser Tyr Val Arg Pro Ser Gln | 170 | 175 | 180 |
| Trp Ser Ser Ile Arg Leu Trp Thr Ser Pro Thr Phe Gln Trp Leu | 185 | 190 | 195 |
| Ile Pro Asp Ser Ala Asp Thr Thr Ala Thr Pro Thr His Cys Ala | 200 | 205 | 210 |
| Tyr Asp Arg Ile Val Val Ala Gly Met Leu Leu Arg Gly Ala Val | 215 | 220 | 225 |
| Val Pro Asp Ser Ala Leu Pro Phe Asn Phe Gln Ala Ala Tyr Gly | 230 | 235 | 240 |
| Leu Ser Asp Gln Leu Ala Gln Ala Ile Ser Asp His Tyr Pro Val | 245 | 250 | 255 |
| Glu Val Met Leu Lys | 260 | | |

(2) S E Q I D N O : 98 についての情報 :

(i) 配列の特徴 :

(A) 長さ : 260 アミノ酸

(B) 型 : アミノ酸

(D) トポロジー : 直鎖状

(x i) 配列の記載 : S E Q I D N O : 98 :

| | | | | |
|---|----|----|----|----|
| Leu Lys Ile Ala Ala Phe Asn Ile Gln Thr Phe Gly Glu Thr Lys | 1 | 5 | 10 | 15 |
| Met Ser Asn Ala Thr Leu Val Ser Tyr Ile Val Gln Ile Leu Ser | 20 | 25 | 30 | |
| Arg Tyr Asp Ile Ala Leu Val Gln Glu Val Arg Asp Ser His Leu | 35 | 40 | 45 | |
| Thr Ala Val Gly Lys Leu Leu Asp Asn Leu Asn Gln Asp Ala Pro | 50 | 55 | 60 | |
| Asp Thr Tyr His Tyr Val Val Asn Glu Thr Leu Gly Arg Asn Ser | 65 | 70 | 75 | |

| | | | |
|---|-----|-----|-----|
| Tyr Lys Glu Arg Tyr Leu Phe Val Tyr Arg Pro Asp Gln Val Ser | 80 | 85 | 90 |
| Ala Val Asp Ser Tyr Tyr Tyr Asp Asp Gly Cys Glu Pro Cys Gly | 95 | 100 | 105 |
| Asn Asp Thr Phe Asn Arg Glu Pro Ala Ile Val Arg Phe Phe Ser | 110 | 115 | 120 |
| Arg Phe Thr Glu Val Arg Glu Phe Ala Ile Val Pro Leu His Ala | 125 | 130 | 135 |
| Ala Pro Gly Asp Ala Val Ala Glu Ile Asp Ala Leu Tyr Asp Val | 140 | 145 | 150 |
| Tyr Leu Asp Val Gln Glu Lys Trp Gly Leu Glu Asp Val Met Leu | 155 | 160 | 165 |
| Met Gly Asp Phe Asn Ala Gly Cys Ser Tyr Val Arg Pro Ser Gln | 170 | 175 | 180 |
| Trp Ser Ser Ile Arg Leu Trp Thr Ser Pro Thr Phe Gln Trp Leu | 185 | 190 | 195 |
| Ile Pro Asp Ser Ala Asp Thr Thr Ala Thr Pro Thr His Cys Ala | 200 | 205 | 210 |
| Tyr Asp Arg Ile Val Val Ala Gly Met Leu Leu Arg Gly Ala Val | 215 | 220 | 225 |
| Val Pro Asp Ser Ala Leu Pro Phe Asn Phe Gln Ala Ala Tyr Gly | 230 | 235 | 240 |
| Leu Ser Asp Gln Leu Ala Gln Ala Ile Ser Asp His Tyr Pro Val | 245 | 250 | 255 |
| Glu Val Met Leu Lys | 260 | | |

【 図 1 】

10 20 30 40 50
 LKIAAFNIQTTFGETKMSNATLVSYIVQILSRVDIALVQEVDRDShLTAVGK
 60 70 80 90 100
 LLDNLNQDAPDTYHYVVSEPLGRNSYKERYLFVYRDPQVSAVDSYYYDDG
 110 120 130 140 150
 CEPÇGNDTFNREPAIVRFFSRFTEVREFAIVPLHAAPGDAVAEIDALYDV
 160 170 180 190 200
 YLDVQEKWGLEDMVMGDFNAGCSYVRPSQWSSIRLWTSPTFQWLIPDSA
 210 220 230 240 250
 DTTATPTHCAVDRIVVAGMLLRGAVVPDSALPFNFQAAYGLSDQLAQAI
 260
 DHYPVEVMLK

FIG. 1

【 図 2 】

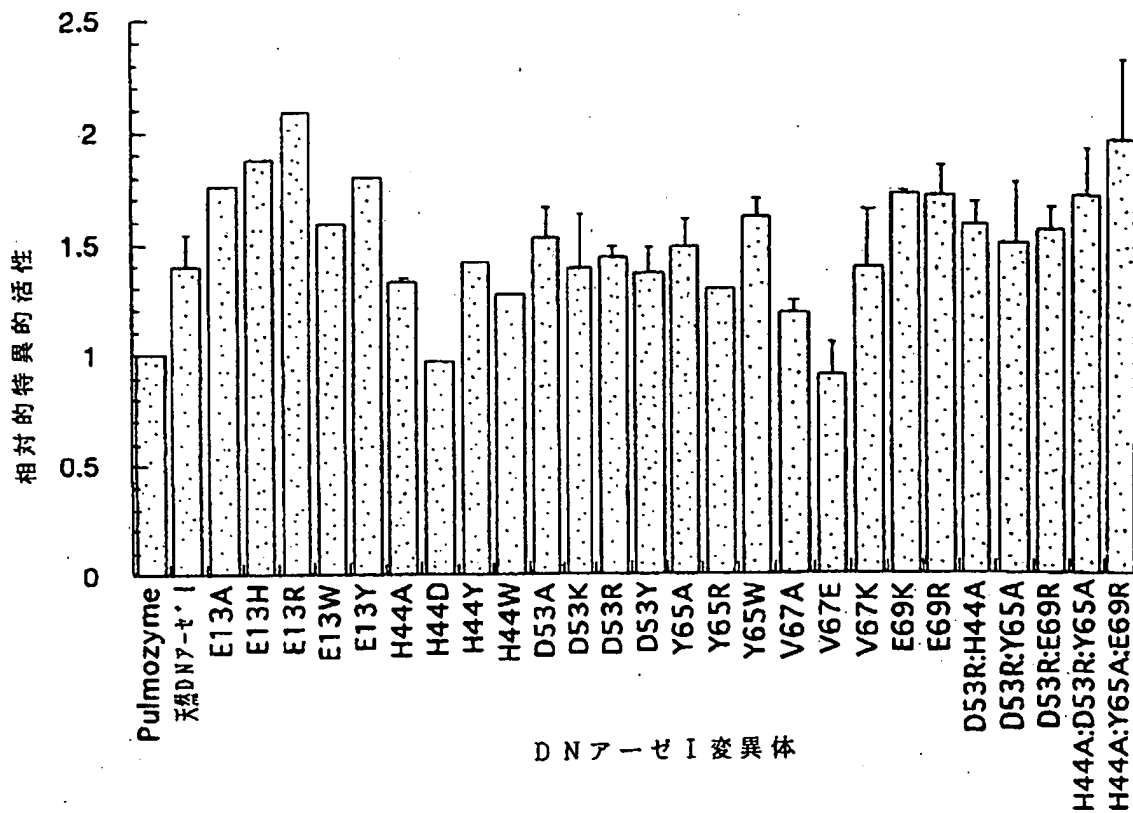


FIG. 2A

【図2】

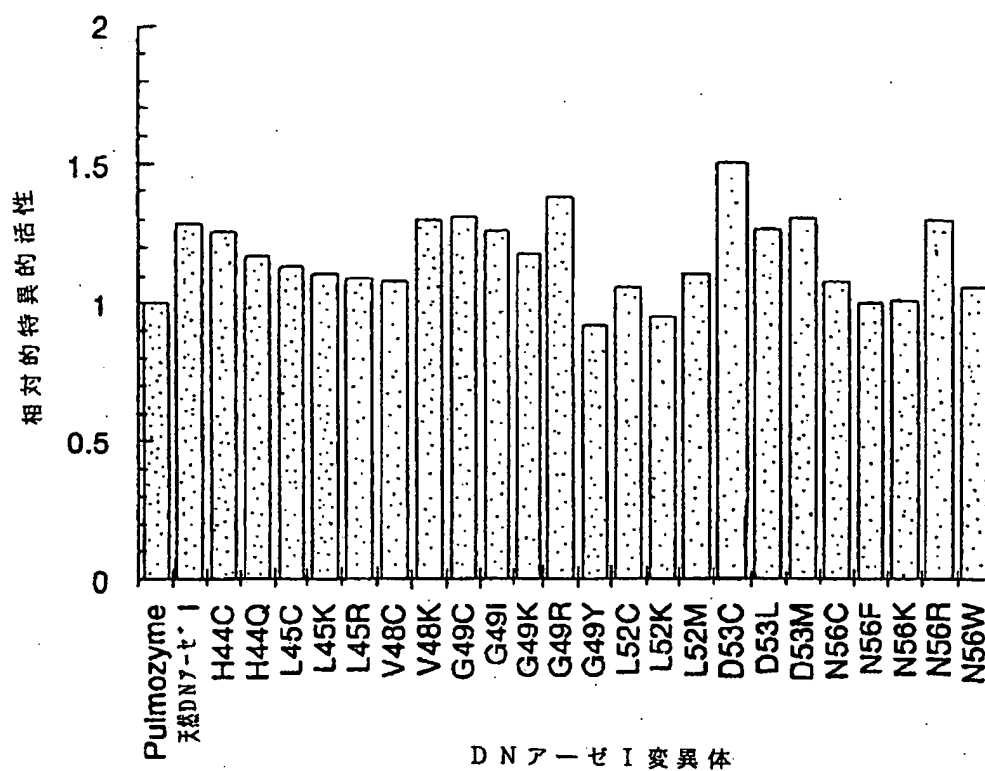


FIG. 2B

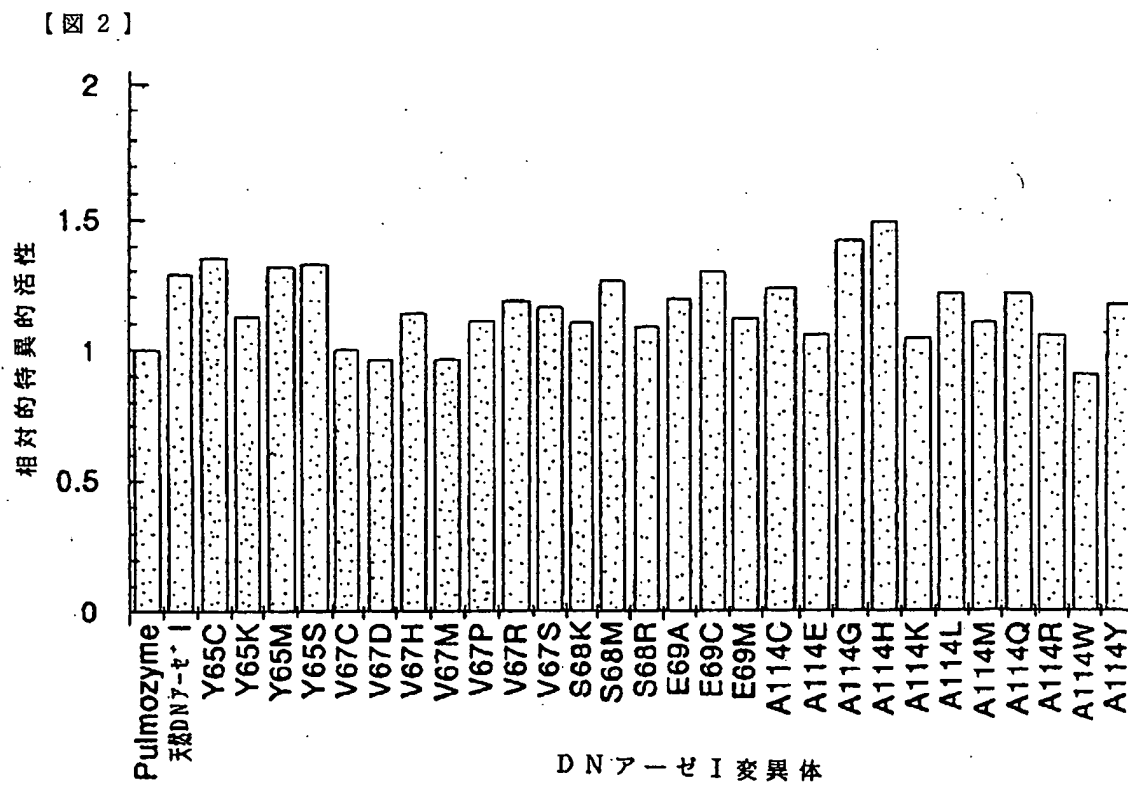


FIG. 2C

【 図 2 】

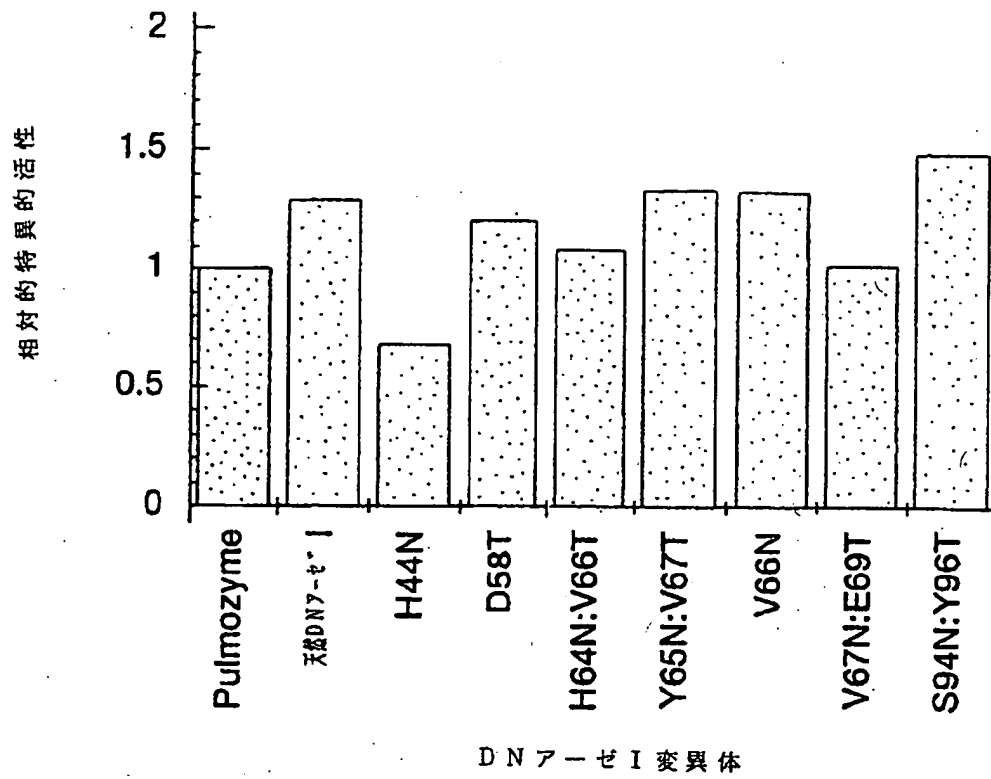


FIG. 2D

【 図 3 】

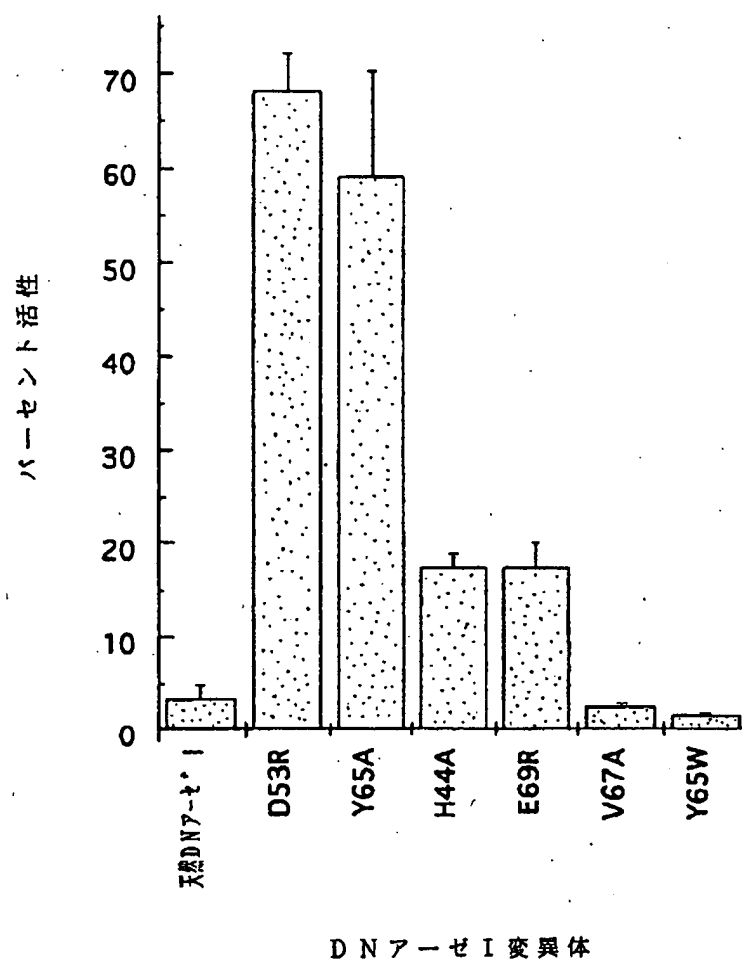


FIG. 3

【 図 4 】

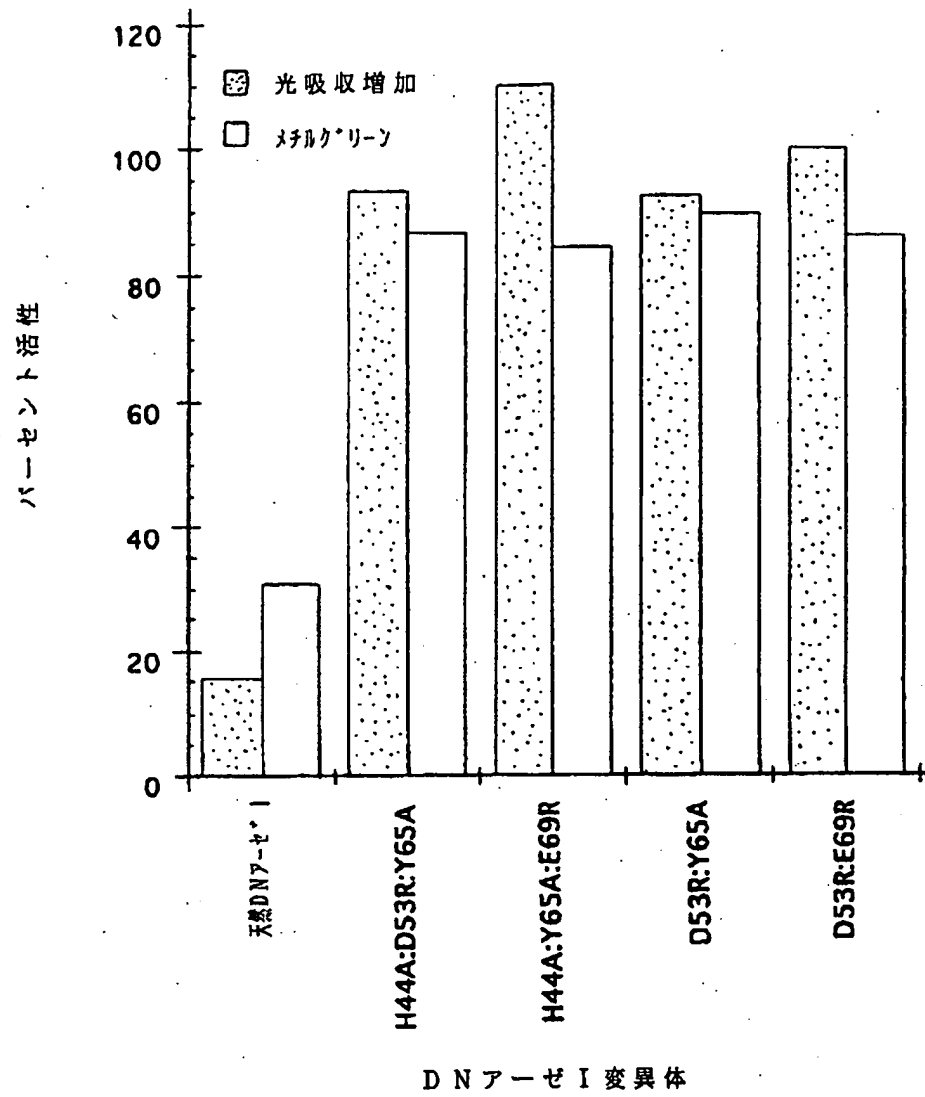


FIG. 4

【 図 5 】

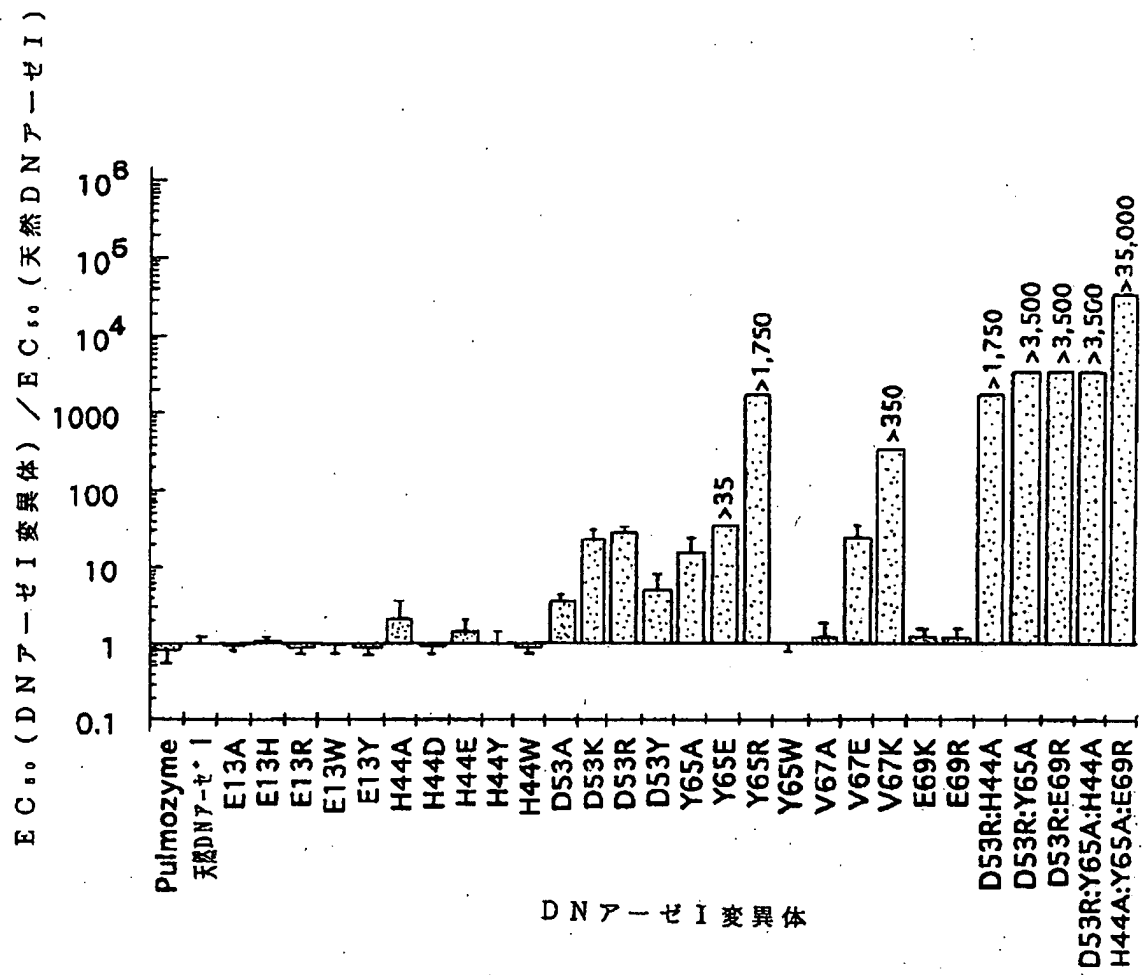


FIG. 5A

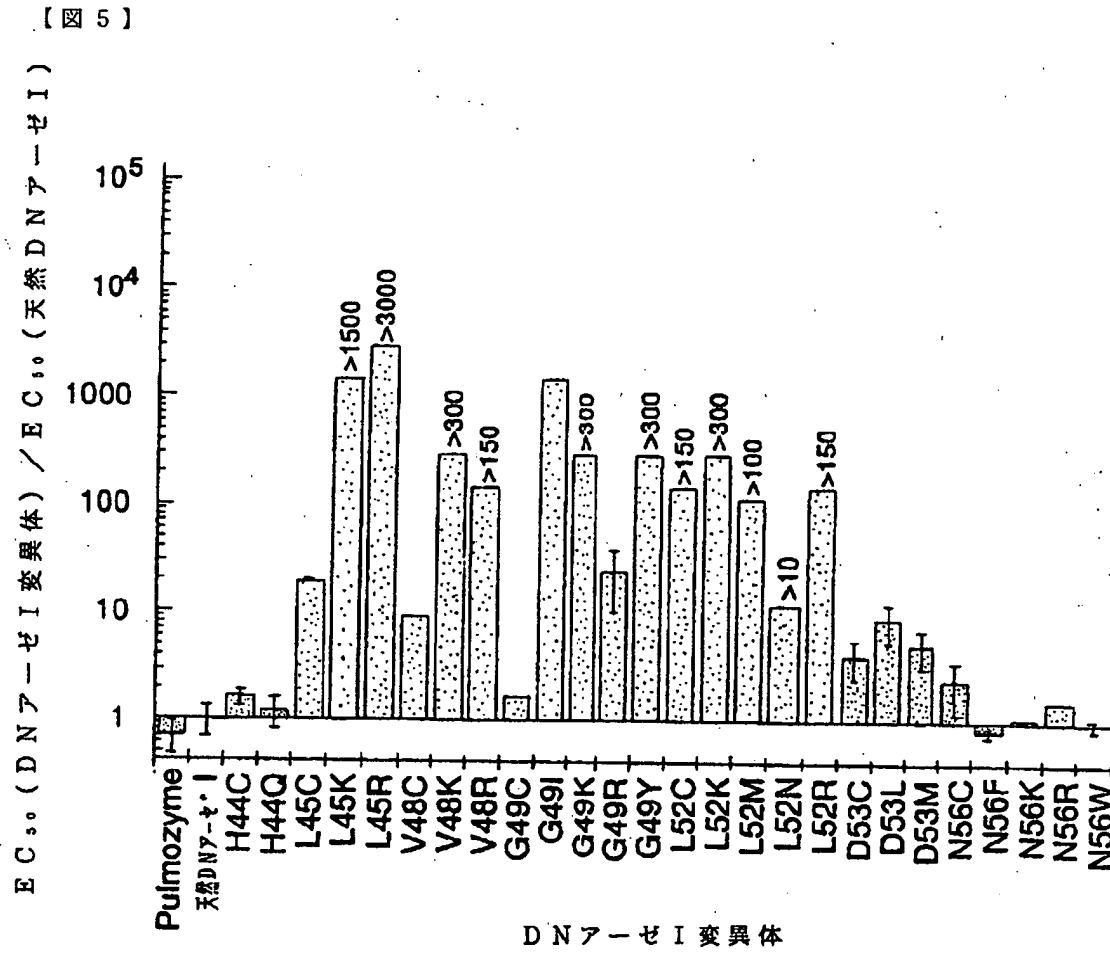


FIG. 5B

【 図 5 】

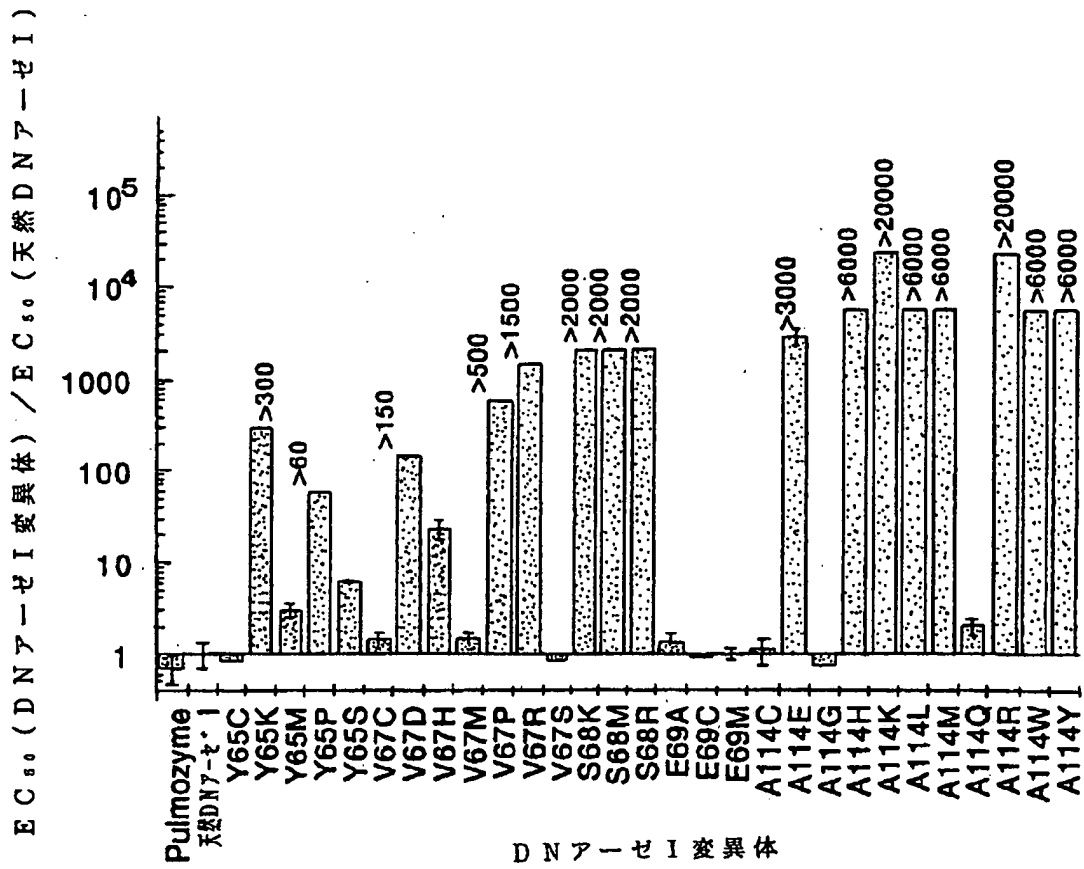


FIG. 5C

【 図 5 】

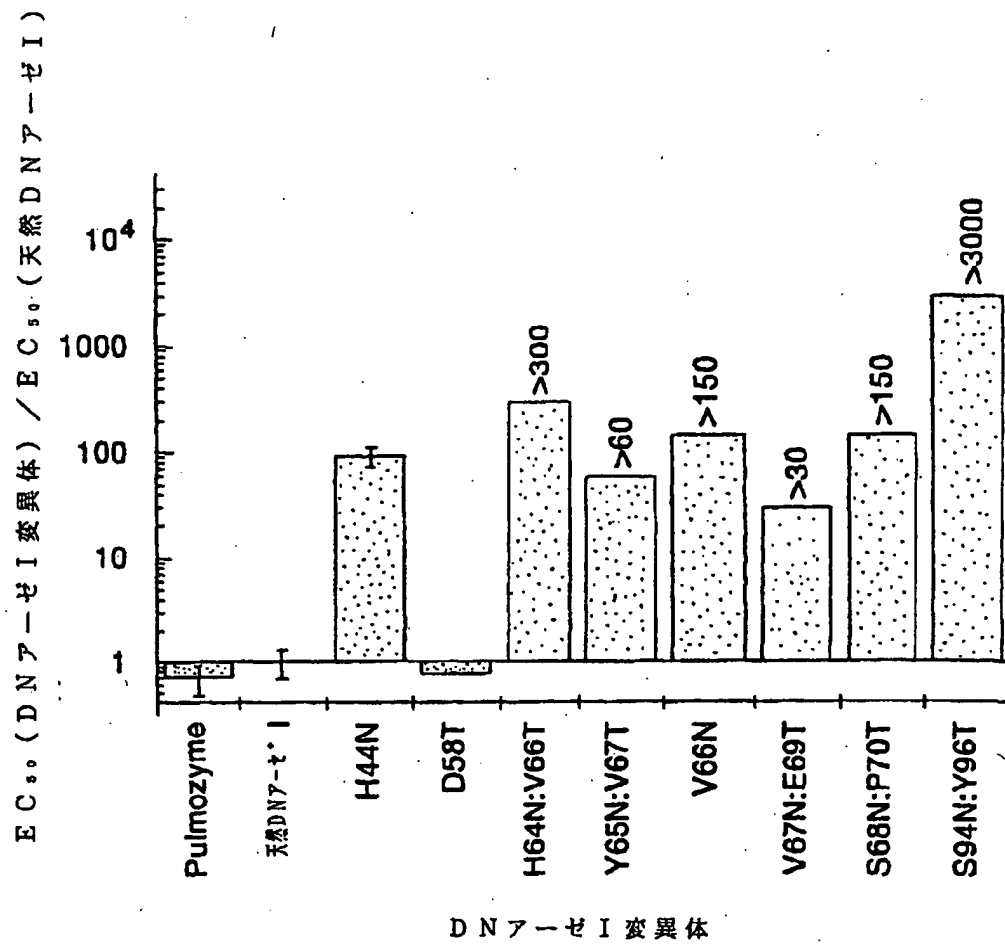


FIG. 5D

【 図 6 】

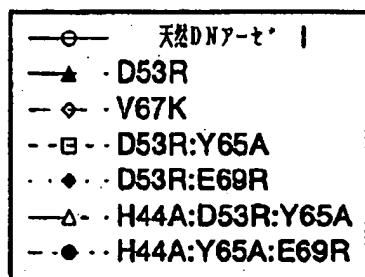
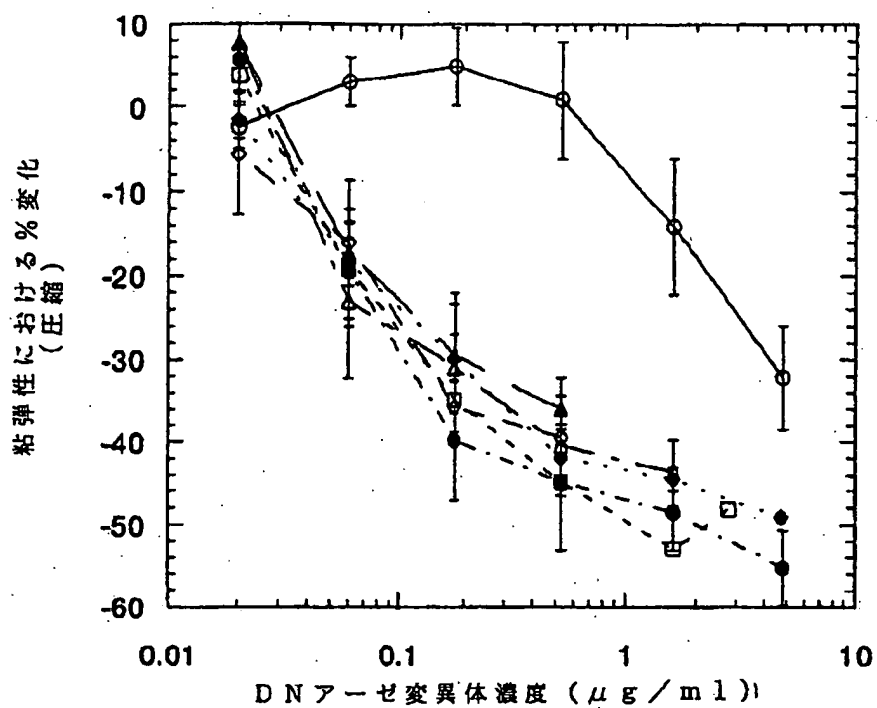


FIG. 6

【 図 7 】

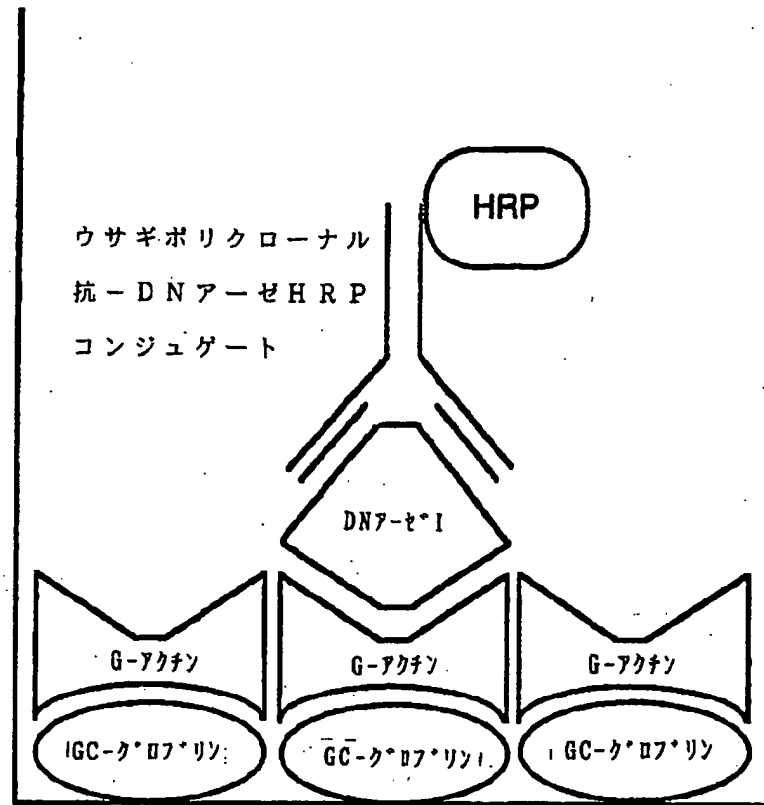


FIG. 7

[国 際 調 査 報 告]

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

| | | |
|--|--|--|
| Inventor or Applicant No. PCT/US 96/02421 | | |
| A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC 6 C12N15/55 C12N9/22 A61K38/46 | | |
| According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC | | |
| B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) IPC 6 C12N A61K | | |
| Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched | | |
| Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used) | | |
| C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT | | |
| Category* | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. |
| X | WO,A,90 07572 (GENENTECH INC) 12 July 1990 cited in the application see page 3, line 19 - page 6, line 25 see page 16, line 32 - page 17, line 34 see example 5 | 1,4-7,9, 11-22 |
| Y | see claims | 1,4-7,9, 11-22 |
| Y | --- WO,A,94 22465 (BRIGHAM & WOMENS HOSPITAL) 13 October 1994 cited in the application see page 7 see page 11, line 7 - page 15, line 28 see examples 4,5 --- | 1,4-7,9, 11-22 |
| -/-- | | |
| <input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of box C. <input checked="" type="checkbox"/> Patent family members are listed in annex. | | |
| * Special categories of cited documents : 'A' document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance 'E' earlier document but published on or after the international filing date 'L' document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) 'O' document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means 'P' document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed 'T' later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention 'X' document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone 'Y' document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art 'Z' document member of the same patent family | | |
| Date of the actual completion of the international search 18 July 1996 | | Date of mailing of the international search report 25.07.96 |
| Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.B. 5418 Patendaan 2 NL - 2240 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 631 epo nl, Fax (+31-70) 340-3016 | | Authorized officer Andres, S |

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Inventor Application No
PCT/US 96/02421

| C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT | | |
|--|--|-----------------------|
| Category * | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. |
| A | <p>LANCET (N AM ED) 342 (8865). 1993. 199-202, XP002008763 RANASINHA, C. ET AL.: "EFFICACY AND SAFETY OF SHORT-TERM ADMINISTRATION OF AEROSOLISED RECOMBINANT HUMAN DNASE I IN ADULTS WITH STABLE STAGE CYSTIC FIBROSIS." see the whole document ---</p> | 17,18,22 |
| A | <p>PROC NATL ACAD SCI U S A 87 (23). 1990. 9188-9192, XP002008764 SHAK, S. ET AL.: "RECOMBINANT HUMAN DNASE I REDUCES THE VISCOSITY OF CYSTIC FIBROSIS SPUTUM." cited in the application -----</p> | |

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/US 96/02421

| Patent document cited in search report | Publication date | Patent family member(s) | Publication date |
|---|---------------------|----------------------------|---------------------|
| WO-A-9007572 | 12-07-90 | AU-B- 630658 | 05-11-92 |
| | | AU-B- 4826590 | 01-08-90 |
| | | CA-A- 2006473 | 23-06-90 |
| | | EP-A- 0449968 | 09-10-91 |
| | | JP-T- 4502406 | 07-05-92 |
| ----- | | | |
| WO-A-9422465 | 13-10-94 | US-A- 5464817 | 07-11-95 |
| | | AU-B- 6625094 | 24-10-94 |
| | | BR-A- 9405856 | 05-03-96 |
| | | EP-A- 0692970 | 24-01-96 |
| | | GB-A- 2293102 | 20-03-96 |
| | | NO-A- 953862 | 29-09-95 |
| ----- | | | |

フロントページの続き

| | | |
|----------------------------|-------|-----|
| (51) Int. Cl. ⁴ | 識別記号 | F I |
| /(C 12 N 15/09 | Z N A | |
| C 12 R 1:91) | | |
| (C 12 N 9/22 | | |
| C 12 R 1:19) | | |

(81) 指定国 EP(AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IE, IT, LU, M C, NL, PT, SE), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AP(KE, LS, MW, SD, SZ, U G), UA(AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), AL, AM, AT, AU, AZ, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GE, HU, IS, JP, K E, KG, KP, KR, KZ, LK, LR, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, S I, SK, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, UZ, VN

(72) 発明者 ウルマー, ジャナ エス
アメリカ合衆国 カリフォルニア 94903
サンラファエル キーストーン コート
346